Beitrag zur Analyse von Hilfsstoffen in Injektionslösungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Brigitte Weinig
aus Mönchen–Gladbach

1975

Berlin 1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547206_0038

Beitrag zur Analyse von Hilfsstoffen in Injektionslösungen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brigitte Weinig

aus Mönchen–Gladbach

Berlin 1974

1. Referent: Prof. Dr. F. Eiden

2. Referent: Prof. Dr. K.-H. Frömming

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion: 23. 1. 1975

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. F. Eiden

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt. Für die großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Eiden herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Problemstellung und Definitionen	6
2.	Programm	9
3.	Lösungsvermittler	10
4.	Formeln, Stoffkonstanten und Spektren der untersuchten Substanzen	13
5.	Tabelle der IR-Daten	68
6.	Dünnschichtchromatographie	77
7.	Massenspektren nach dünnschicht-chromatographischer Auftrennung	117
8.	Gaschromatographie	130
9.	Massenspektrometrie nach gaschromatographischer Auftrennung	146
10.	Trennung durch Ausschütteln bei verschiedenen pH-Werten	158
11.	Beispiele	167
12.	Wasserdampfdestillation	169
13.	Photometrie	172
14.	Zusammenfassung	174

1. Problemstellung und Definitionen

1.1.

1969 wurde das Antirheumaticum Tomanol B® Ampullen (Byk Gulden) aus dem Handel gezogen. Man hatte festgestellt, daß bei diesem Arzneimittel, das die Wirkstoffe Isopyrin, Phenylbutazon, Prednisolon, Vitamin B_{12} und Cinchocainhydrochlorid enthielt, bei intramuskulärer Injektion unter anderem allergische Reaktionen auftraten. [1), 2)] Genauere Untersuchungen ergaben, daß diese unangenehmen Nebenwirkungen auf die galenische Zubereitung zurückzuführen waren. Es wurde festgestellt, daß in den Tomanol B® Ampullen neben den genannten Wirkstoffen in beachtlichen Mengen Benzoesäureäthylester als Lösungsvermittler sowie Isopropanol als Lösungsmittel enthalten waren. [3)]

Vor kurzem wurde bei der Analyse von Anastil® Ampullen (Vial und Uhlmann) gefunden, daß dieses bei Bronchitis gebrauchte Arzneimittel neben Guajakol und Calciumlactat auch eine große Menge Resorcin als Lösungsvermittler enthält. [4)]

1.2.

Diese Vorfälle waren der Anlaß zu dieser Arbeit. Vorgesehen war, die analytischen Eigenschaften einer Reihe von nichtwässrigen Lösungsmitteln und Lösungsvermittlern zu untersuchen, die bei Injektionslösungen häufig verwendet werden, sowie einen Analysengang aufzustellen und zu erproben, der es ermöglichen sollte, Lösungsmittel und Lösungsvermittler mit möglichst einfachen Methoden in Injektionslösungen nachzuweisen und zu bestimmen. Dies erschien mir deshalb

---

1) Pharm. Ztg. 114, 1837 (1969)
2) Deut. Apoth. Ztg. 109, 1883 (1969)
3) F. Eiden und J. Tenczer, unveröffentlichte Untersuchungen am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
4) H. Fischer und G. Reich, Pharm. Ztg. 117, 781 (1972)

besonders wichtig, weil in der Bundesrepublik Deutschland und in vielen anderen Staaten Hilfsstoffe in Arzneimittelzubereitungen nicht deklarationspflichtig sind.

1.3.

Arzneistofflösungen werden bevorzugt mit Wasser zubereitet, da Wasser ein vorzügliches Lösungsmittel für viele anorganische und organische Stoffe ist und im lebenden Organismus als Lösungs- und Transportmittel eine bedeutende Rolle spielt. Besonders wichtig ist Wasser als Lösungsmittel für die parenterale Medikation, da die Resorption eines Arzneimittels bei einer intravenösen Injektion sehr rasch erfolgt und diese Injektionsform nur mit Hilfe wässriger Lösungen möglich ist.

Viele Arzneistoffe sind jedoch in Wasser nicht ausreichend löslich. Zweckmäßigerweise verabreicht man diese Stoffe in Form von Tabletten, Suppositorien oder Suspensionen. Wenn aber die parenterale Anwendungsform gewählt werden muß, so ergibt sich die oft schwierige Aufgabe, ein geeignetes gut verträgliches Lösungsmittel zu finden, bzw. mit Hilfe von Lösungsvermittlern die Wasserlöslichkeit des Arzneistoffes zu erhöhen.

Die bei parenteralen Zubereitungen verwendbaren Lösungsvermittler und Lösungsmittel sollten möglichst ohne eigene pharmakologische Eigenschaften (untoxisch, nicht reizend, nicht sensibilisierend), ohne Einwirkung auf die Arzneistoffe und säure- und alkalibeständig sein; sie sollen sich bei normalem Gebrauch nicht verändern, hitzesterilisierbar, mit Wasser mischbar, nicht zu leicht entzündlich, leicht erhältlich und von konstantem Reinheitsgrad sein. [5)]

1.4.

Lösungsmittel sind unter Normalbedingungen Flüssigkeiten, in denen sich gasförmige, flüssige oder feste Stoffe lösen können. Die gelösten

---

5) J. Spiegel und M.M. Noseworthy, J. Pharm. Sci. 52, 917 (1963)

Substanzen liegen als einzelne Moleküle oder in Gruppen von assoziierten Molekülen vor. Die Löslichkeit einer Substanz in einem Solvens ist abhängig von den chemischen und physikalischen Eigenschaften der Substanz und des Lösungsmittels, sowie vom Druck und der Temperatur. Chemisch verwandte Stoffe lösen sich besser ineinander als solche unterschiedlicher Struktur. Oft reicht jedoch schon das Vorhandensein gleichartiger funktioneller Gruppen aus. [6] Die Wasserlöslichkeit eines Stoffes hängt vom Verhältnis der hydrophoben zu den hydrophilen Anteilen des Moleküls ab. [7]

1.5.

Lösungsvermittler sind flüssige oder feste Stoffe, die die Wasserlöslichkeit schwerlöslicher Arzneistoffe ohne chemische Umsetzung unter Erhaltung der Eigenschaften des zu lösenden Stoffes erhöhen. [8]

Zu den Lösungsvermittlern gehören die sog. hydrotropen Stoffe. Das sind Verbindungen, die mit schwer wasserlöslichen Arzneistoffen hydrophile Komplexe bilden können. Die Bindung erfolgt über Wasserstoffbrücken und van der Waal'sche Kräfte. Derartige Lösungsvermittler sind z.B. Äthanol, Glycerin, Glykolester und -äther, Mannit, Sorbit, Harnstoff, Polyvinylpyrrolidon. [9]

Eine andere Form von Lösungsvermittlern stellen die Tenside wie z.B. Polyäthylenglykole, Tweens®, Spans®, Cremophor EL® dar. Diese Stoffe bilden in wässriger Lösung Assotiationskolloide, sog. Mizellen. Die Mizellen sind in der Lage, den zu lösenden Stoff einzuschließen und dadurch die Löslichkeit in Wasser erheblich zu erhöhen. Diese scheinbar echte Lösung ist jedoch eine " transparente Emulsion".

---

6) C. Reichardt, Lösungsmittel-Effekte in d. Organ. Chemie, Verlag Chemie 1969, S. 5
7) K. Münzel, J. Büchi und O.E. Schultz, Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1959, S. 153
8) F. Gstirner, Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiforschung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1972, S. 271
9) H. Rath, Tenside 2, 1-6 (1965)

Es besteht ein Phasengleichgewicht zwischen der Arzneistoffmenge in der Mizelle und der in der Flüssigkeit außerhalb. Die Sättigungsmenge mit Arzneistoff liegt fest. Bei Übersättigung wird der Überschuß hinausgedrängt, die Lösung trübt sich und läßt ihren Emulsions- bzw. Suspensionscharakter erkennen. [10), 11), 12)]

Die Einführung zusätzlicher hydrophiler Gruppen in ein Molekül bezeichnet man nicht als Lösungsvermittlung, da hierbei chemische und pharmakologische Eigenschaften der Substanz verändert werden. Auch die Protonierung von Aminen oder die Umwandlung von Carbonsäuren in ihre entsprechenden Anionen fällt demnach nicht unter den Begriff Lösungsvermittlung. [13)]

2. Programm

Geplant war, die Eigenschaften einer ausgesuchten Gruppe von Lösungsvermittlern, Lösungsmitteln, Antioxidantien und Konservierungsstoffen, die in Injektionslösungen häufig verwandt werden, festzustellen. Weiterhin sollte untersucht werden, wie weit diese Eigenschaften zum Nachweis und zur Bestimmung der Substanzen geeignet sind.

Um einen systematischen Analysengang aufstellen zu können, sollte festgestellt werden, ob sich die Substanzen durch Ausschütteln bei verschiedenen pH-Werten oder auf Grund ihrer unterschiedlichen Wasserdampfflüchtigkeit, sowie ihrer chromatographischen und optischen Eigenschaften in Gruppen unterteilen lassen, deren Einzelsubstanzen dann photometrisch bzw. gaschromatographisch zu bestimmen wären.

---

10) R.C. Merril und J.W.Mc.Bain, J. Phys. Chem. 46, 10 (1942)
11) K.E. Schulte, P. Rohdewald und P. Weinhold, Pharmazie 23, 252 (1968)
12) H.B. Klerens, Chem. Rev. 47, 1 (1950)
13) P. Rohdewald, Pharm. Ztg. 116, 673-680 (1971)

3. Lösungsvermittler, Lösungsmittel und andere Hilfsstoffe, die für die Untersuchung ausgewählt worden sind.[14) - 24)]

3.1. Glykole und ähnliche Stoffe

Äthylenglykolmonoäthyläther, 1-Äthoxy-2-hydroxy-äthan
Äthylenglykolmonobutyläther, 1-Butoxy-2-hydroxy-äthan
1,2,4-Butantriol
1,3-Butylenglykol, 1,3-Butandiol
Cremophor EL®
Diäthylenglykol, 2,2'-Dihydroxy-diäthyläther
Diäthylenglykoldimethyläther, 2,2'-Dimethoxy-diäthyläther
Diäthylenglykolmonoäthyläther, 2-Hydroxy-2'-äthoxy-diäthyläther
Glycerin, 1,2,3-Propantriol
Glycofural, Tetrahydrofurfuryl-polyäthylenglykoläther
Glykoldiacetat, 1,2-Diacetoxyäthan
Glykoldiäthyläther, 1,2-Diäthoxyäthan
Glykolmonoacetat, 1-Acetoxy-2-hydroxy-äthan
Glykolmonopropyläther, 2-Hydroxyäthyl-propyläther
Polyäthylenglykol 200
Polyäthylenglykol 300
Polyäthylenglykol 400
Polyäthylenglykol 600
Propylenglykol, 1,2-Propandiol
Span 65®, Sorbitan-tristearat
Span 80®, Sorbitan-monooleat
Triacetin®, 1,2,3-Triacetoxy-propan
Triäthylenglykol, Di-β-oxyäthoxyäthan
Tween 20®, Polyäthylenglykol-sorbitanlaurat
Tween 60®, Polyäthylenglykol-sorbitanstearat
Tween 80®, Polyäthylenglykol-sorbitanoleat
Äthanol

3.2. Harnstoff und Derivate, Säureamide, Pyrrolidone

Acetamid
N-Äthylharnstoff
N,N-Diäthylacetamid
N,N-Dimethylacetamid
N,N-Dimethylformamid
Harnstoff
N-Methylacetamid
N-Methyl-α-pyrrolidon
Polyvinylpyrrolidon
Tetramethylharnstoff

3.3. Öle

Erdnußöl
Olivenöl
Rizinusöl
Sesamöl

3.4. Verschiedene Stoffe

Benzoesäure
Benzoesäureäthylester
Benzoesäurebenzylester
Carboxymethylcellulose
Mannit
Methylcellulose
Sorbit

3.5. Antioxydantien und Konservierungsstoffe

Ascorbinsäure

Benzylalkohol

Nipagin M ®, p-Hydroxybenzoesäuremethylester

Nipasol M ®, p-Hydroxybenzoesäurepropylester

---

14) K. Münzel, J. Büchi und O.E. Schultz, Galenisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1959, S. 154-55 und 1041

15) F. Gstirner, Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1972, S. 271-275 und 315-317

16) E. Sandell, Grundriß der galenischen Pharmazie, Govi-Verlag GmbH Pharmazeutischer Verlag Frankfurt/M. 1962, S. 228-232

17) Apotekens Specialitets Register, Apotekens Informationsavdelning, Stockholm-Sweden 1969-70

18) H. Spiegelberg, R. Schläpfer, G. Zbinden und A. Studer, Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 6, 75-77 (1956)

19) K. Pfordte, Zbl. Pharm. 110, 449-51 (1971)

20) M. Lachaux, Farmaco (Pavia), 7, 324-43 (1952)

21) M. Chalabala, J. Maly und H. Zacek, Pharmazie 21, 75-76 und 82 (1966)

22) J. Anschel, Pharm. Ind. 27, 781-87 (1965)

23) W.F. Charnicki, Am. J. Pharm. 130, 409-418 (1958)

24) F. Gstirner und A.B. Jagtap, Mitt. Deut. Pharm. Ges. 32, 65-73 (1962)

4. Formeln, Stoffkonstanten und Spektren der untersuchten Substanzen sowie Angaben über den Anwendungsbereich der Lösungsvermittler in Injektionslösungen [20) 25) 26) 27) 28)]

---

25) Ref. 22)
26) H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete. Editio Cantor K.G., Aulendorf i. Württ. 1971, S. 339 - 346
27) F. Gstirner, Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1960, S. 186-189 und 283-426
28) R. Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1973, S. 525-534

Allgemeine Angaben

Bezeichnung der Substanzen:

Es wurden die gebräuchlichen Trivialnamen, die registrierten Namen und die chemischen Bezeichnungen der Substanzen aufgeführt.

Geräte

Schmelz- und Siedepunkte:

Die Schmelz- und Siedepunkte wurden mit dem Gerät "FP 1" der Firma Mettler ermittelt und unkorrigiert angegeben.

IR-Spektren +):

Die Aufnahme der Spektren erfolgte im Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421.

NMR-Spektren +):

Die Messungen wurden in einem Varian Spektrometer A-60 A bei 60 MHz in den angegebenen Lösungsmitteln durchgeführt (Tetramethylsilan als innerer Standard). Die chemische Verschiebung ist in ppm (δ -Skala) angegeben.

Massenspektren +):

Die Aufnahme erfolgte im Varian Massenspektrometer CH 7; Ionisationsspannung 70 eV.

Alle Verbindungen wurden über eine Vakuumschleuse direkt in die Ionenquelle des CH 7-Massenspektrometers eingebracht und dort verflüchtigt.

+) Für die Aufnahme der IR-, NMR- und Massenspektren danke ich der analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Freien Universität Berlin.

UV-Spektren:

Die Aufnahme erfolgte im Zeiss Photometer PMQ II; bei der Messung wurden 1 cm Quarz-Küvetten verwendet.

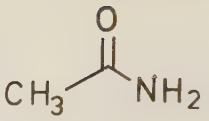
Gaschromatographie:

Die Untersuchungen erfolgten in einem Hewlett-Packard-Chromatographen, Modell 5750, mit Flammenionisationsdetektor unter den jeweils angegebenen Bedingungen. Als Trägergas diente Stickstoff (40 ml/Min.).
Es wurden gepackte Säulen der Firma Hewlett-Packard verwendet (Länge 6 ft, Ø 1/8 inch).
Die Retentionszeiten verstehen sich vom Lösungsmittelpeak an.

Bei der kombinierten Gaschromatographie-Massenspektrometrie wurde ein Varian Aerograph 1400 benutzt; als Trägergas diente Helium (25 ml/Min.).

ACETAMID

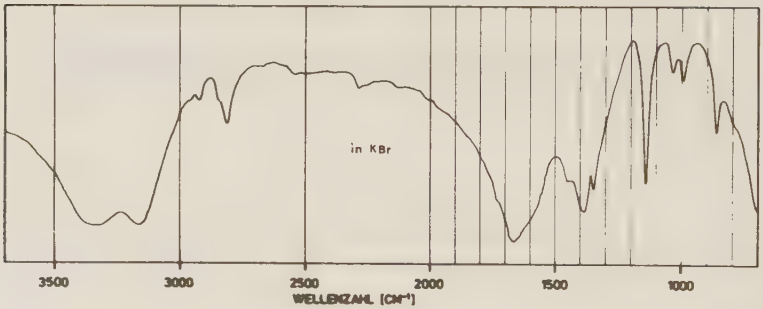
C_2H_5NO (59,1)
Schmp.: 81-83°C Sdp.:221°C

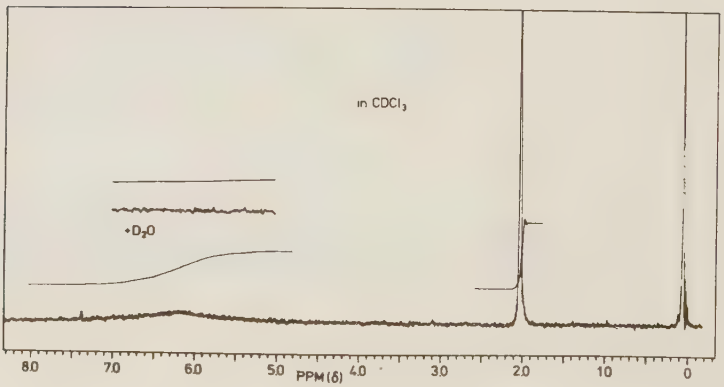


Lösungsvermittler für:
z.B. Laktoflavin, Thioacetazon, Äthionamid, Tetracyclin-Calcium, Phenobarbital

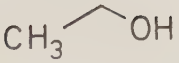
Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
5 - 20 %

Hersteller: Merck





ÄTHANOL



C_2H_6O (46,1)

Sdp.: 78°C

D_4^{20}: 0,791 n_D^{20}: 1,3633

Lösungsmittel für:
z.B. Digitalisglykoside und Opiumalkaloide, Hydrocortison, Mephenesin

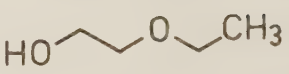
Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 25 %, für Digitalisglykoside und Mephenesin meist in Kombination mit 15 - 40 % Propylenglykol; für Hydrocortison bis zu 50 % Äthanol.

ÄTHYLENGLYKOLMONOÄTHYLÄTHER

GLYKOLÄTHYLÄTHER

CELLOSOLVE®

1-ÄTHOXY-2-HYDROXY-ÄTHAN



$C_4H_{10}O_2$ (90,1)

Sdp.: 134-35°C

D_4^{20}: 0,928-0,930 n_D^{20}: 1,4078

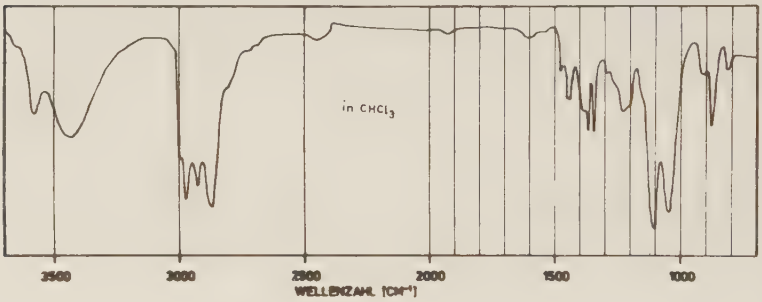
Lösungsvermittler für:

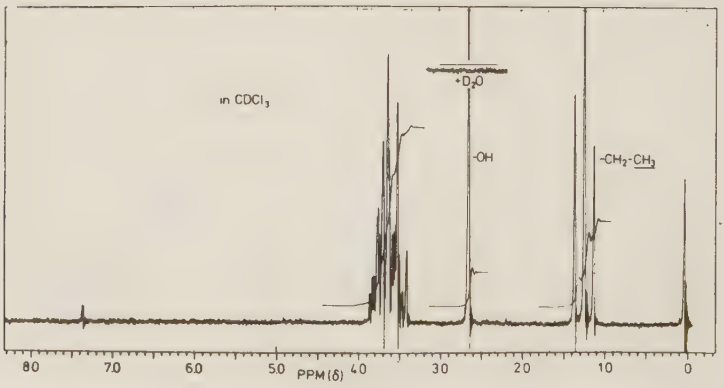
z.B. Chloramphenicol

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:

10 - 20 %

Hersteller: Merck



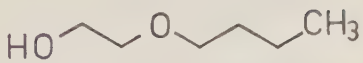


ÄTHYLENGLYKOLMONOBUTYLÄTHER

BUTYLCELLOSOLVE®

BUTYLGLYKOL

GLYKOLMONOBUTYLÄTHER



1-BUTOXY-2-HYDROXY-ÄTHAN

$C_6H_{14}O_2$ (118,2)

Siedebereich: 164-76°C

D_4^{20}: 0,902-0,909 n_D^{20}: 1,419

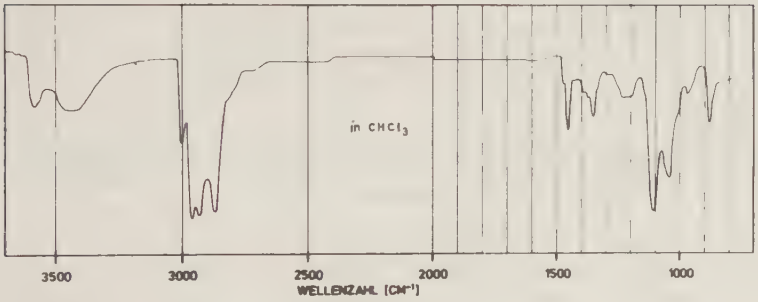
Lösungsvermittler für:

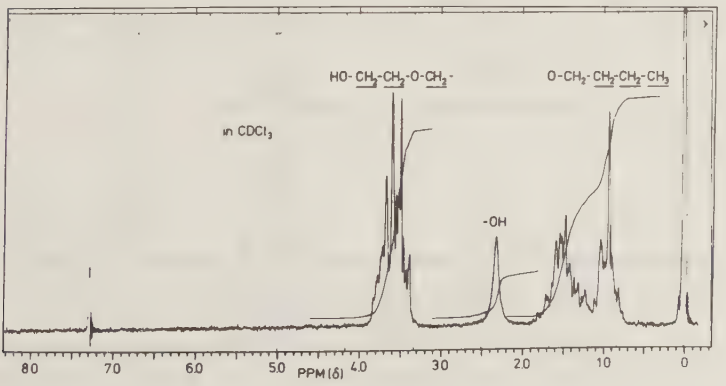
z.B. Chloramphenicol

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:

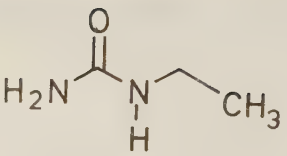
10 - 20 %

Hersteller: BASF





N-ÄTHYLHARNSTOFF

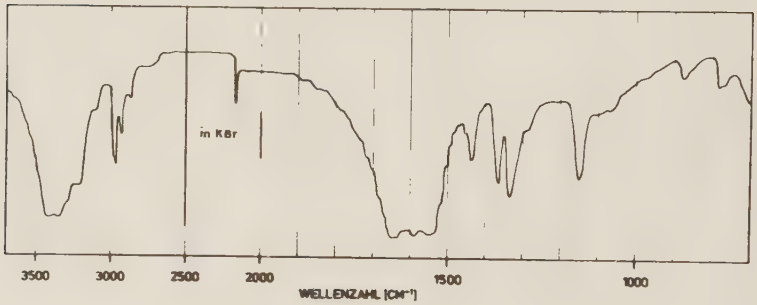


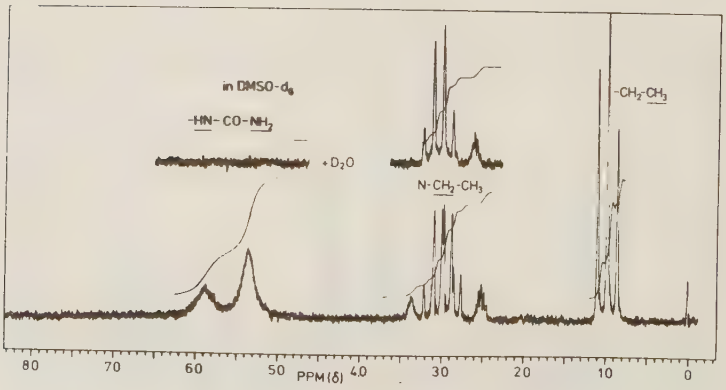
$C_3H_8N_2O$ (88,1)
Schmp.: 80°C Sdp.:110°C

Lösungsvermittler für:
z.B. Barbiturate, Riboflavin, Oxytetracyclin-Calcium

Obliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 20 %

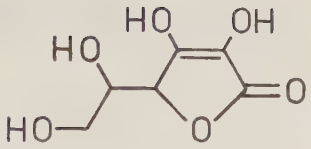
Lieferant: EGA Chemie KG Keppler und Reif





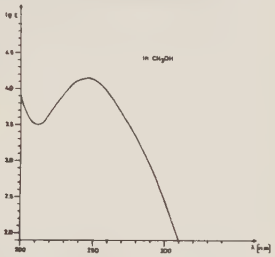
ASCORBINSÄURE

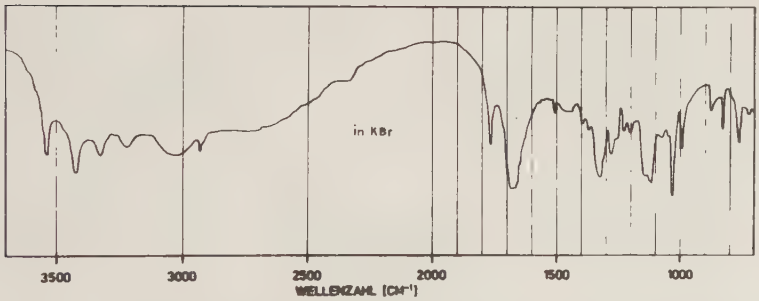
$C_6H_8O_6$ (176,1)
Schmp.: 190°C

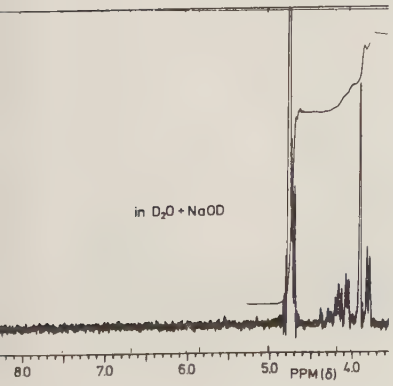


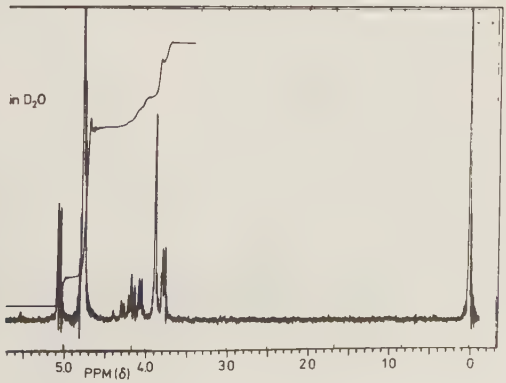
Verwendung als Antioxydans für:
z.B. Adrenalin (0,01 %), Apomorphinhydrochlorid (0,5 %), Ergometrin (1 %)

Hersteller: Merck

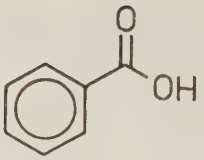








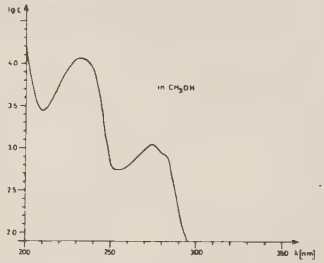
BENZOESÄURE

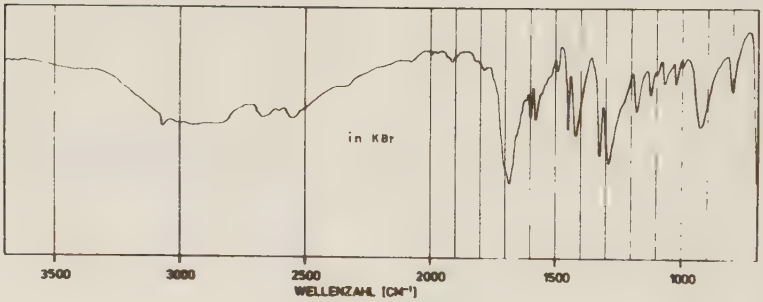


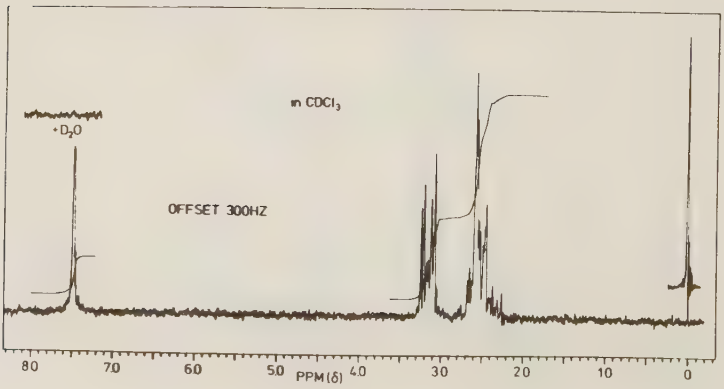
$C_7H_6O_2$ (122,1)
Schmp.: 122°C Sdp.:249°C

Lösungsvermittler für:
z.B. Benzodiazepine; außerdem Verwendung als Konservierungsmittel

Hersteller: Merck



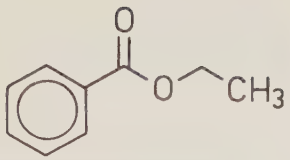


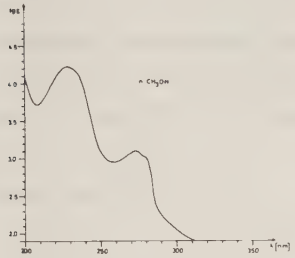


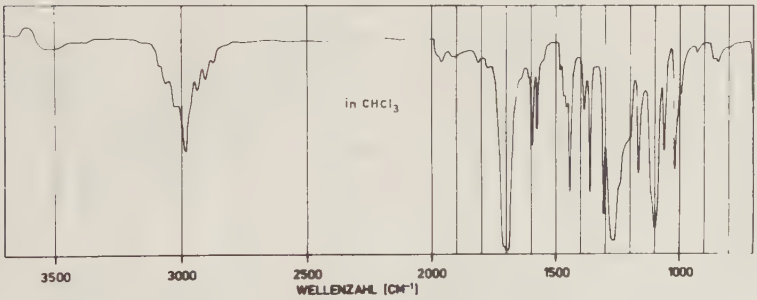
BENZOESÄUREÄTHYLESTER

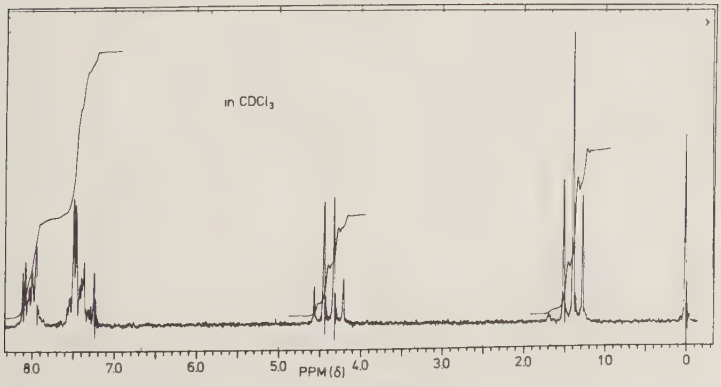
$C_9H_{10}O_2$ (150,2)
Sdp.:213°C
D_{15}^{15}: 1,0509 n_D^{20}: 1,505

Hersteller: Merck



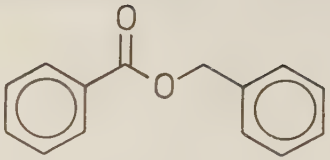




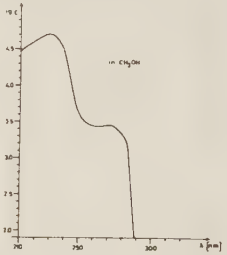


BENZOESÄUREBENZYLESTER

$C_{14}H_{12}O_2$ (212,2)
Schmp.: 21°C Sdp.:323-24°C
D_4^{20}: 1,120 n_D^{20}: 1,569

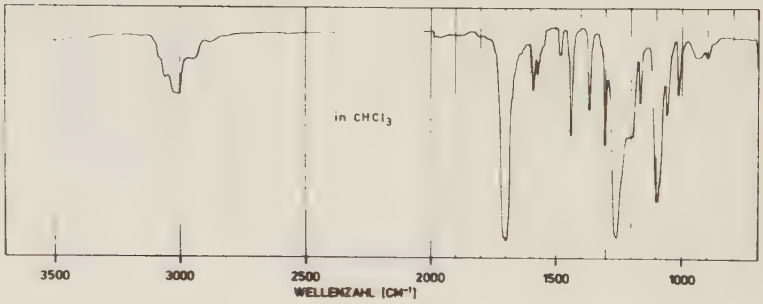


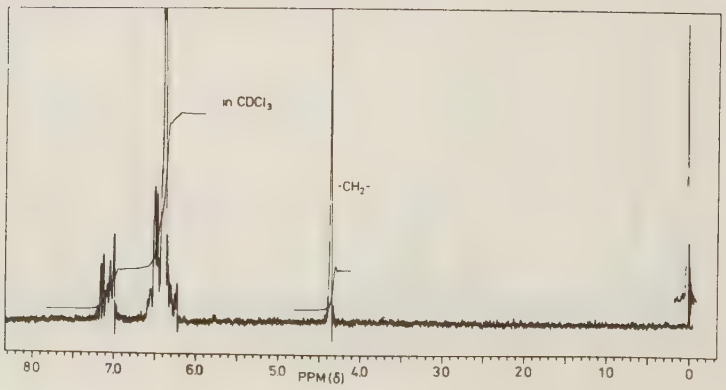
Lösungsvermittler für:
z.B. 17-Hydroxyprogesteron und seine Ester; Dimerkaprolin (kombiniert mit Erdnuß-, Rizinus- oder Sesamöl).



Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 30 %

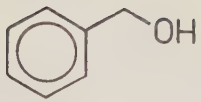
Hersteller: Merck





BENZYLALKOHOL

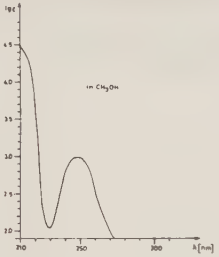
C_7H_8O (108,1)
Sdp.: 205°C
D_4^{20}: 1,0455 n_D^{20}: 1,540

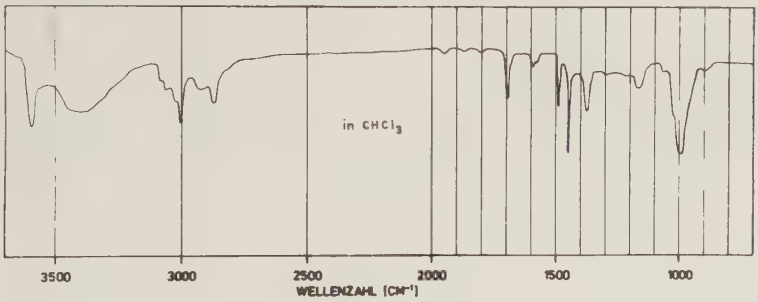


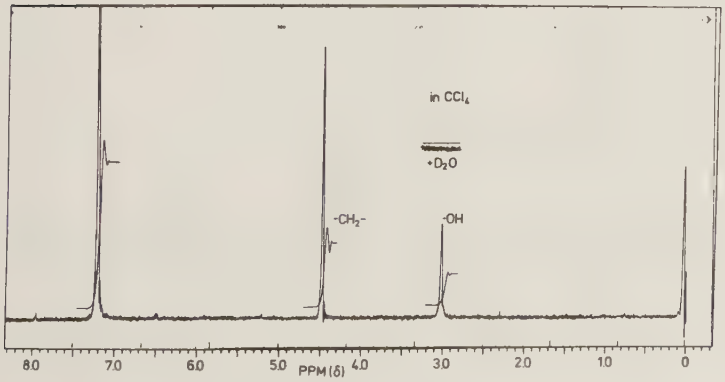
Lösungsvermittler für:
z.B. Hydrocortison, Steroide (kombiniert mit Propylenglykol)
Benzylalkohol wirkt gleichzeitig lokalanästhesierend und bakteriostatisch.

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
1 - 2 %

Hersteller: Merck

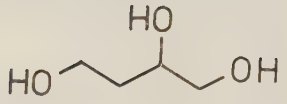






1,2,4-BUTANTRIOL

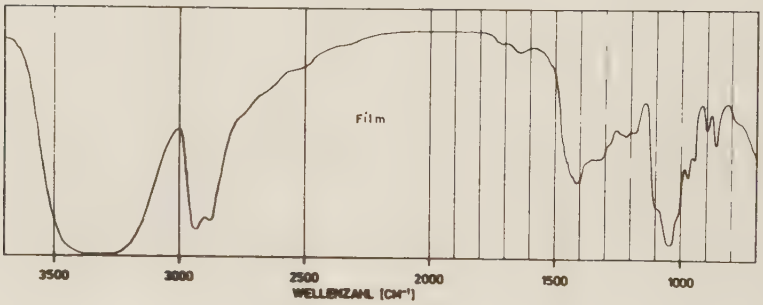
$C_4H_{10}O_3$ (106,1)
Sdp.:310°C
D_4^{20}: 1,180 n_D^{20}: 1,473

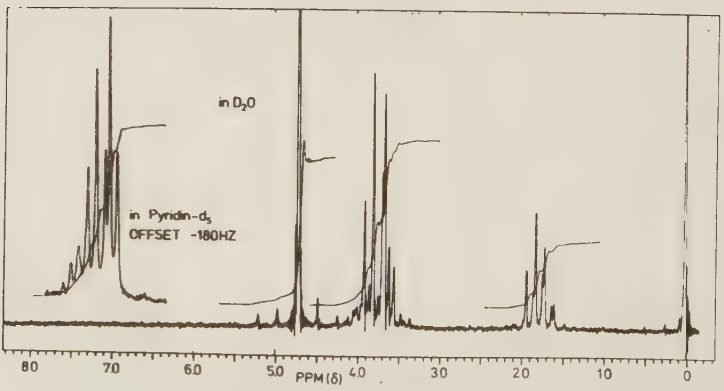


Lösungsvermittler für:
z.B. Steroide

Obliche Konzentration in Injektionslösungen:
5 - 20 %

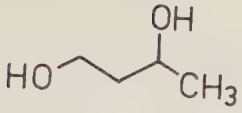
Hersteller: BASF





1,3-BUTYLENGLYKOL

1,3-BUTANDIOL

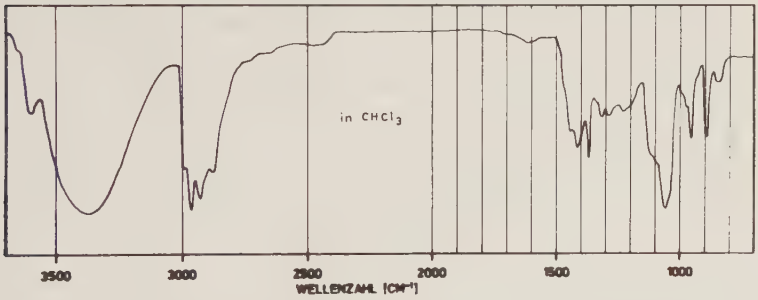


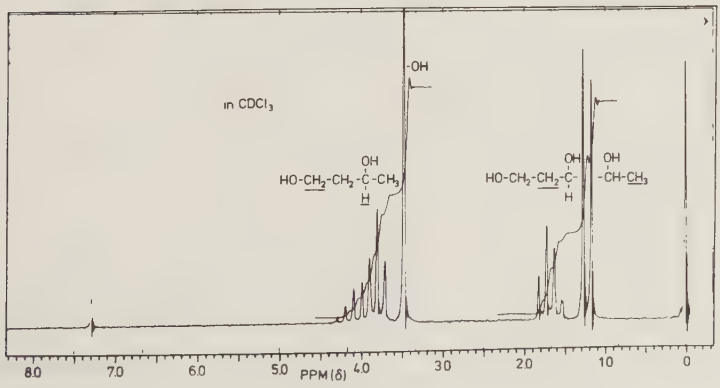
$C_4H_{10}O_2$ (90,1)
Sdp.:207°C
D_4^{20}: 1,0259 n_D^{20}: 1,4395

Lösungsvermittler für:
z.B. Steroide, Meprobamat (kombiniert mit Propylenglykol).
Die Wirkung von Morphinhydrochlorid, Meperidinhydrochlorid und Methadonhydrochlorid wird bei Verwendung von 1,3-Butylenglykol als Lösungsvermittler verstärkt und verlängert.

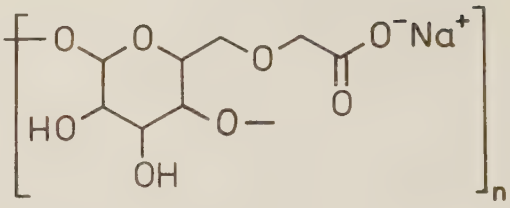
Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
5 - 30 %

Lieferant: EGA Chemie KG Keppler und Reif





CARBOXYMETHYLCELLULOSE-Na

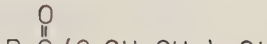


Lösungsvermittler für:
hydrophobe Substanzen.

Lieferant: Roth

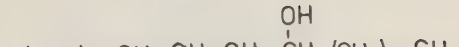
IR- und NMR-Spektren ließen sich aufgrund der schlechten Löslichkeit der Substanz nicht aufnehmen; mit KBr ließ sich die Substanz nicht verreiben.

CREMOPHOR EL®



EMULPHOR EL®

D_4^{25}: 1,05-1,06 n_D^{20}: 1,4727

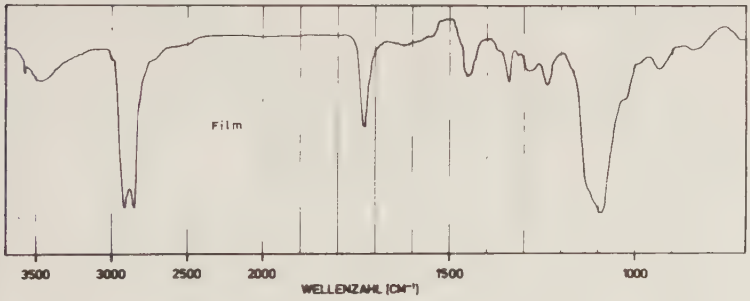


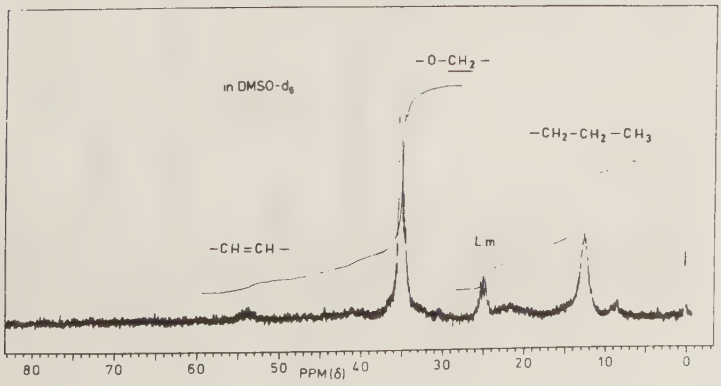
Cremophor EL® ist ein Gemisch verschiedener Verbindungen. Hauptbestandteile sind Ester der Rizinusölfettsäuren mit oxäthyliertem Glycerin. Daneben enthält es Polyglykolester der Rizinusölfettsäuren sowie freies oxäthyliertes Glycerin und höhere Polyäthylenglykole. Die sekundären OH-Gruppen der Rizinolsäureester können zum Teil mit einem weiteren Rizinolsäuremolekül verestert sein. Eine Oxäthylierung der sekundären OH-Gruppen der Rizinolsäuremoleküle findet nur in sehr geringem Umfang statt.+)

Lösungsvermittler für:
z.B. Vitamin D_2, E, A-palmitat und K_1, Propanidid (Epontol® Bayer)

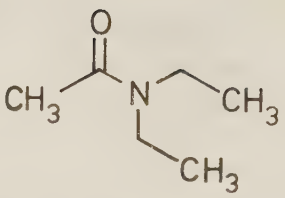
Obliche Konzentration in Injektionslösungen:
das 5 - 10fache der Wirkstoffkonzentration

Hersteller: BASF





N,N-DIÄTHYLACETAMID

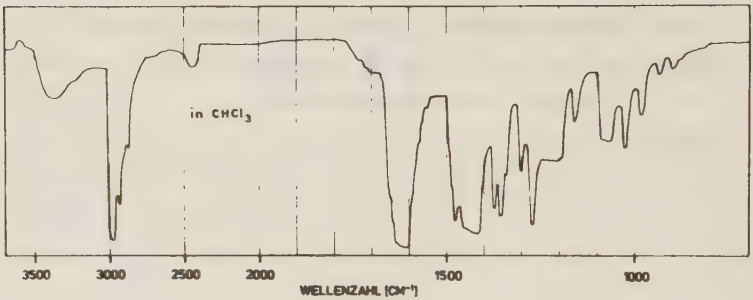


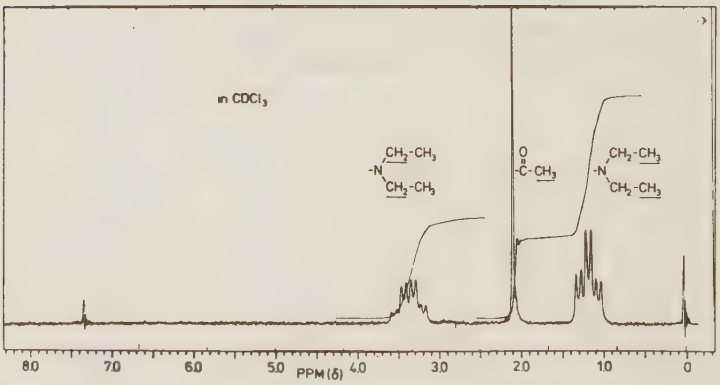
$C_6H_{13}NO$ (115,2)
Sdp.:183-86°C
D_4^{20}: 0,908 n_D^{20}: 1,440

Lösungsvermittler für:
z.B. Barbiturate, Tetracyclin-Calcium, Rauwolfia-Alkaloide, Thioacetazon, Campher

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
5 - 40 %

Hersteller: Merck

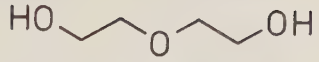




DIÄTHYLENGLYKOL

DIGLYKOL

2,2'-DIHYDROXY- DIÄTHYLÄTHER

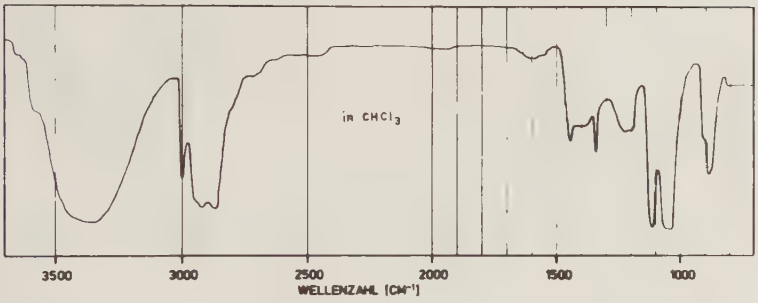


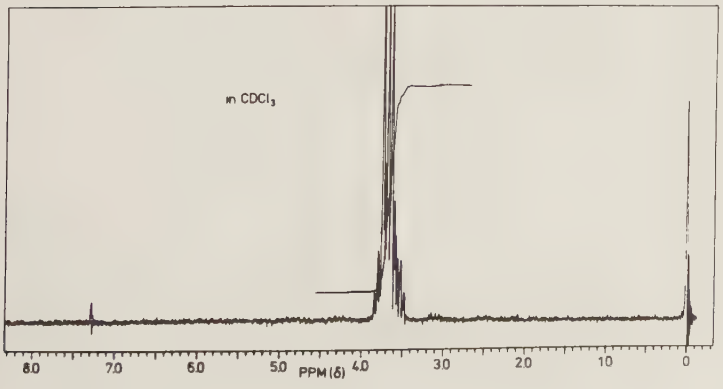
$C_4H_{10}O_3$ (106,1)
Sdp.:245°C
D_{20}^{20}: 1,1184 n_D^{20}: 1,4463

Lösungsvermittler für:
z.B. Acetylcholin, Evipan®

Obliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 30 %

Hersteller: BASF





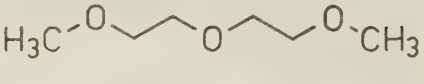
DIÄTHYLENGLYKOLDIMETHYLÄTHER

DIGLYME ; 2,2'-DIMETHOXY-DIÄTHYLÄTHER

$C_6H_{14}O_3$ (134,2)

Sdp.: 160°C

D_4^{20}: 0,945 n_D^{20}: 1,4078



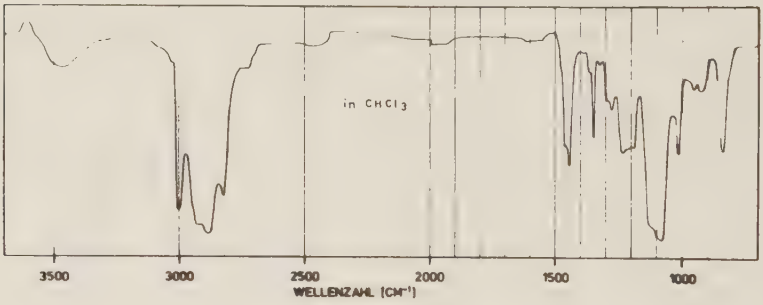
Lösungsvermittler für:

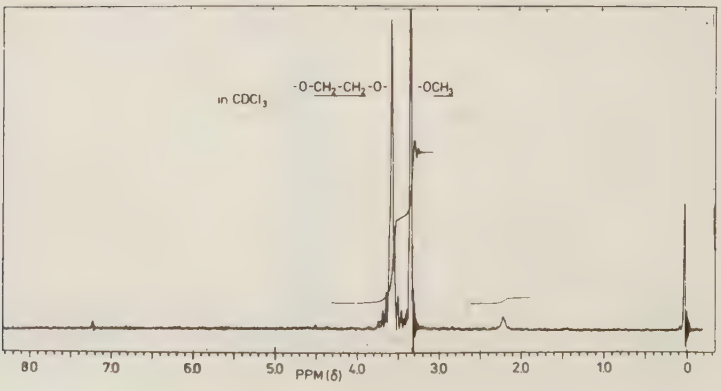
z.B. Chloramphenicol

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:

10 - 20 %

Hersteller: Merck





DIÄTHYLENGLYKOLMONOÄTHYLÄTHER

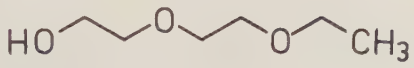
ÄTHYLDIGLYKOL

CARBITOL®

LÖSUNGSMITTEL APEVAU®

2-HYDROXY-2'-ÄTHOXY-DIÄTHYLÄTHER

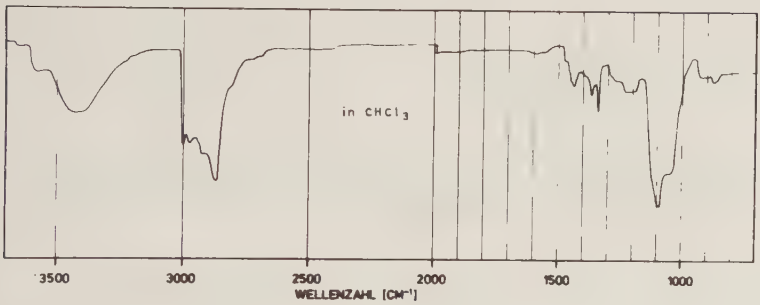
$C_6H_{14}O_3$ (134,2)
Sdp.:198°C
D_4^{20}: 0,990 n_D^{20}: 1,4273

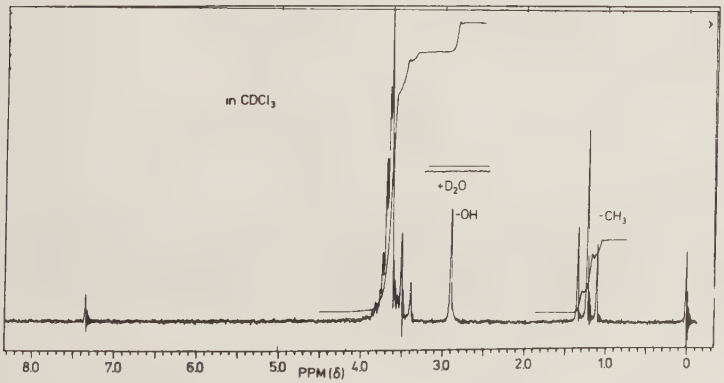


Lösungsvermittler für:
z.B. Chloramphenicol

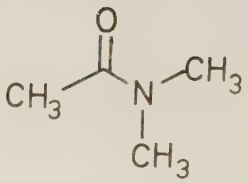
Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 20 %

Hersteller: Hoechst, BASF





N,N-DIMETHYLACETAMID

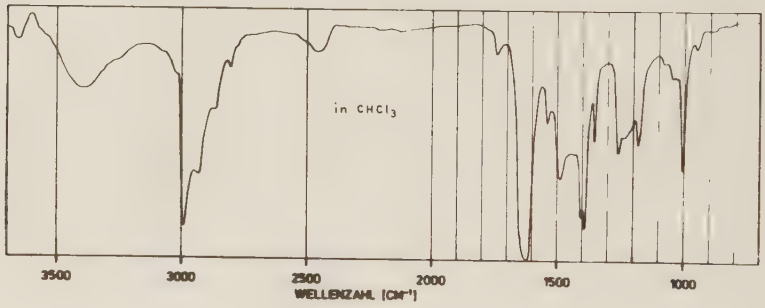


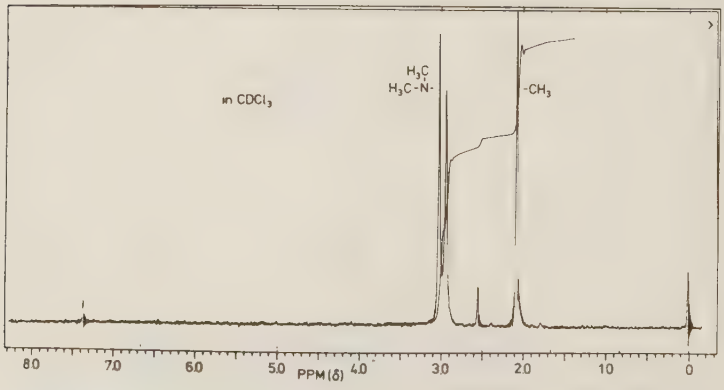
C_4H_9NO (87,1)
Sdp.:163-65°C
D_4^{20}: 0,943 n_D^{20}: 1,4378

Lösungsvermittler für:
z.B. Reserpin, Chloramphenicol, Tetracyclinhydrochlorid, Oxytetracyclinhydrochlorid, Thioacetazon, Rauwolfia-Alkaloide, Phenobarbital

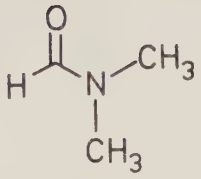
Obliche Konzentration in Injektionslösungen:
5 - 50 %

Hersteller: Merck





N,N-DIMETHYLFORMAMID

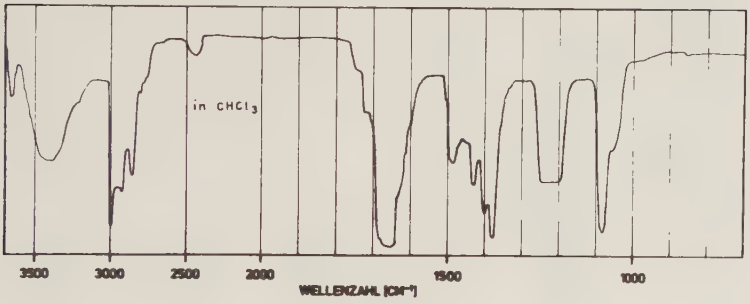


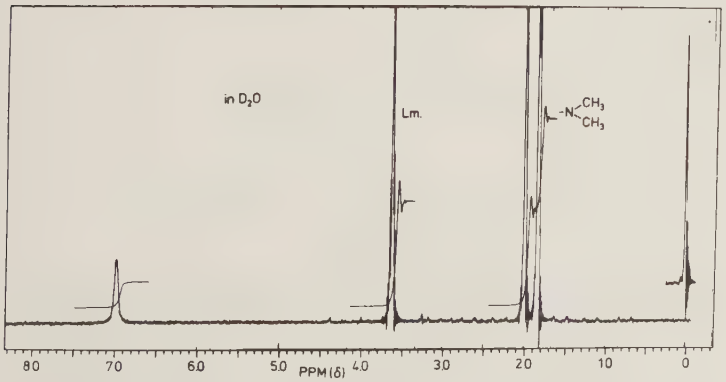
C_3H_7NO (73,1)
Sdp.:153°C
D_4^{25}: 0,9445 n_D^{20}: 1,4268

Lösungsvermittler für:
z.B. Rauwolfia-Alkaloide, Nebennierenhormone, Antibiotika, Nitrofurane, Sulfanilamid, Vitamine

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
5 - 20 %

Hersteller: Merck





ERDNUSSÖL

ARACHISÖL

Erstarrungspunkt: $-3^{\circ}C$

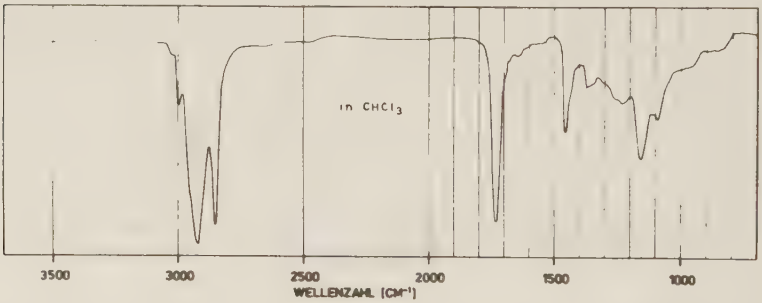
D_4^{20}: 0,912-0,917 n_D^{20}: 1,4680-1,47

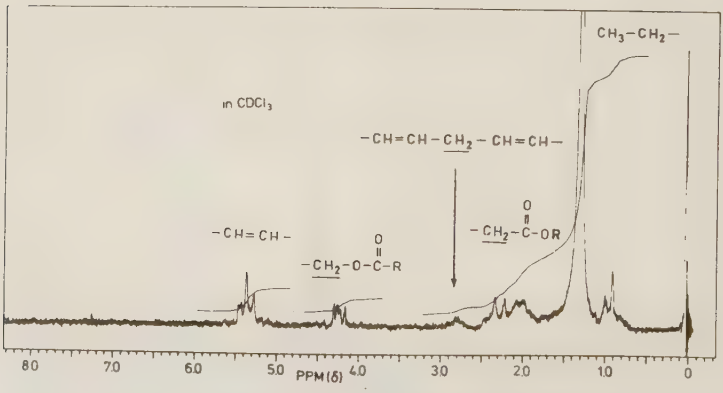
Erdnußöl besteht aus Glyceriden verschiedener Fettsäuren, deren Zusammensetzung innerhalb weiter Grenzen schwankt. Folgende Angaben gelten als durchschnittliche Zusammensetzung der Fettsäuren [29]:

60 % Ölsäure	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
21 % Linolsäure	$CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
7 % Palmitinsäure	$CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$
5 % Stearinsäure	$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$
4 % Arachinsäure	$CH_3-(CH_2)_{18}-COOH$
3 % Lignocerinsäure	$CH_3-(CH_2)_{22}-COOH$

Lösungsmittel für:

z.B. Chloramphenicol, Tetracyclin, Penicillin, Neomycin, Bacitracin, Calciferol, Vitamin D und K, Chinin, Steroid-Hormone, Campher, Menthol, Eucalyptol

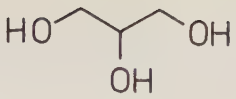




29) H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete. Editio Cantor KG. Aulendorf i. Württ. 1971, S. 196

GLYCERIN

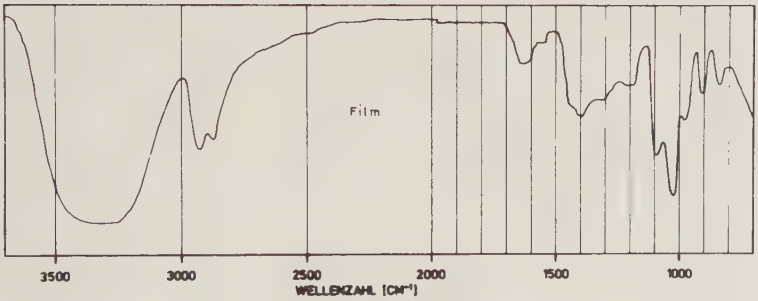
1,2,3- PROPANTRIOL

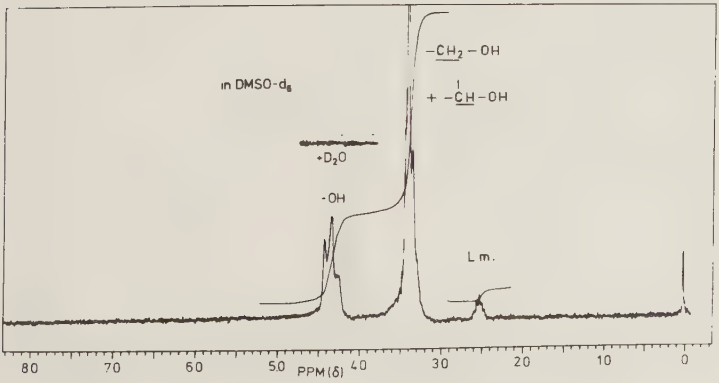


$C_3H_8O_3$ (92,1)
Sdp.: 290°C
D_4^{20}: 1,225 n_D^{20}: 1,4543

Lösungsvermittler, meistens jedoch Lösungsmittel (nur mit H_2O verdünnt injizierbar in etwa 5%-iger Lösung) für:
z.B. Barbiturate, Atropintartrat, Morphinhydrochlorid, Vitamin A, außerdem als Stabilisator für Lösungen herzwirksamer Glykoside in Mengen von ca. 15 %.

Hersteller: Merck

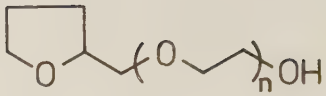




GLYCOFURAL

TETRAGLYKOL

TETRAHYDROFURFURYL-POLYÄTHYLENGLYKOLÄTHER



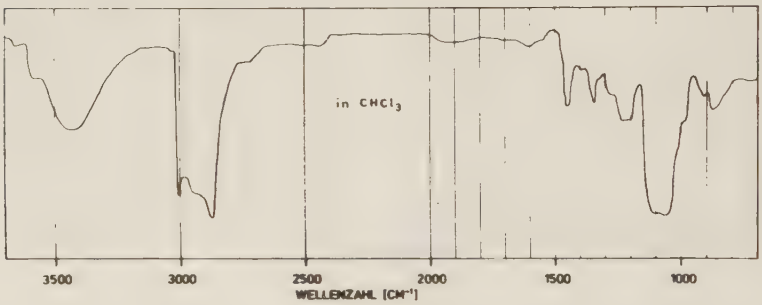
n~2

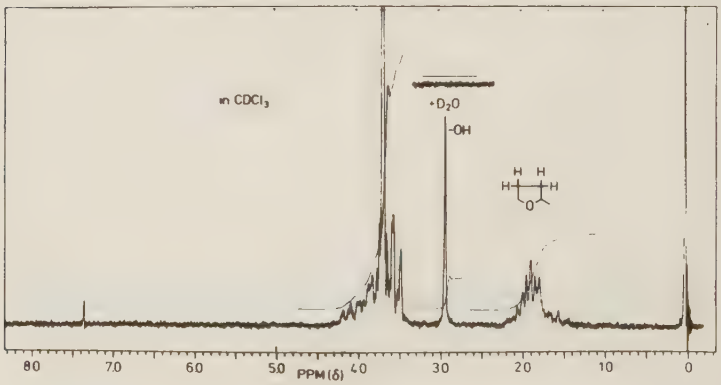
$C_9H_{18}O_4$, (190,2)
Siedebereich: 80-155°C/0,01 mm
D_4^{21}: 1,079 n_D^{20}: 1,4603

Lösungsvermittler [18] für:
z.B. Novocain, Lidocain, Acetylcholinchlorid, Antibiotika (Verlängerung der Wirkung durch Glycofural)

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 20 %; für Chloramphenicol 40 %

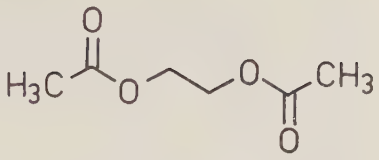
Hersteller: Hoffmann-La Roche





GLYKOLDIACETAT

1,2-DIACETOXYÄTHAN

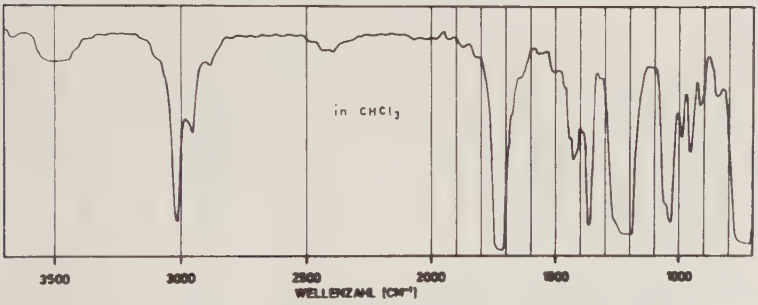


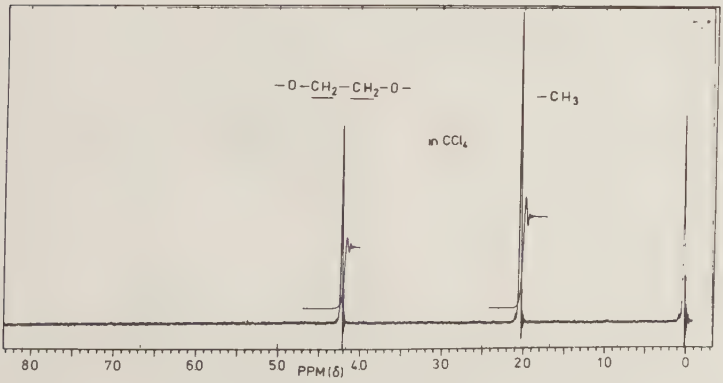
$C_6H_{10}O_4$ (146,1)
Sdp.: 188°C
D_4^{20}: 1,1028 n_D^{20}: 1,4156

Lösungsvermittler für:
z.B. Acetylcholin

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 %

Lieferant: Fluka AG

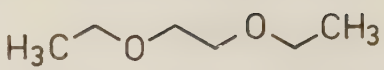




GLYKOLDIÄTHYLÄTHER

DIÄTHYLCELLOSOLVE

1,2-DIÄTHOXYÄTHAN

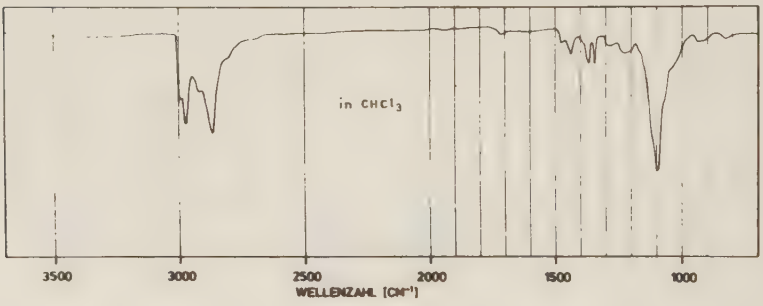


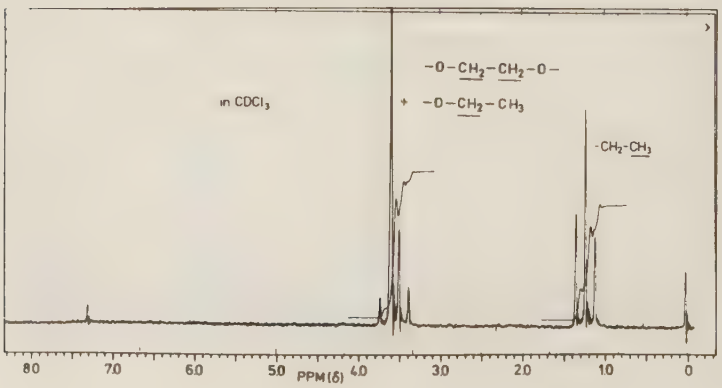
$C_6H_{14}O_2$ (118,2)
Sdp.:118-19°C
D_4^{20}: 0,7993 n_D^{20}: 1,3925

Lösungsvermittler für:
z.B. Chloramphenicol

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 20 %

Lieferant: Fluka AG

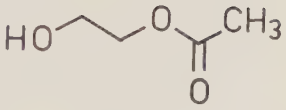




GLYKOLMONOACETAT

1-ACETOXY-2-HYDROXY-ÄTHAN

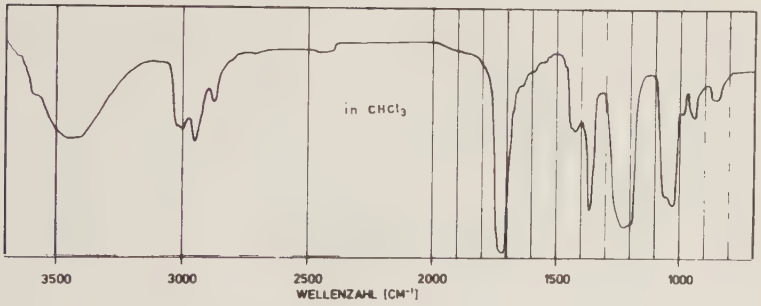
$C_4H_8O_3$ (104,1)
Sdp.:183-84°C
n_D^{20}: 1,4194



Lösungsvermittler für:
z.B. Acetylcholin

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 %

Lieferant: Hoechst, Fluka AG, Ferak
Es lag ein Gemisch vor aus Glykolmonoacetat, Glykoldiacetat und Äthylenglykol

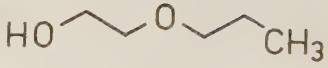


NMR-Spektrum siehe Seite 147

GLYKOLMONOPROPYLÄTHER

PROPYLGLYKOL

2-HYDROXYÄTHYL-PROPYLÄTHER

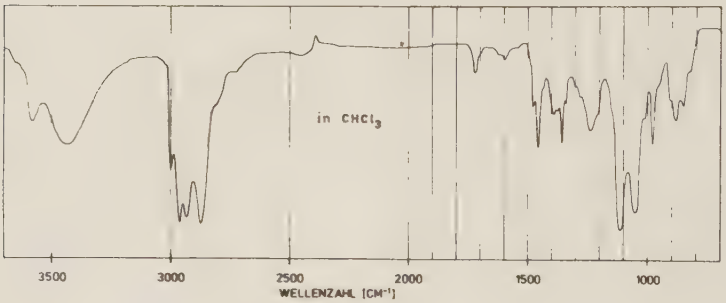


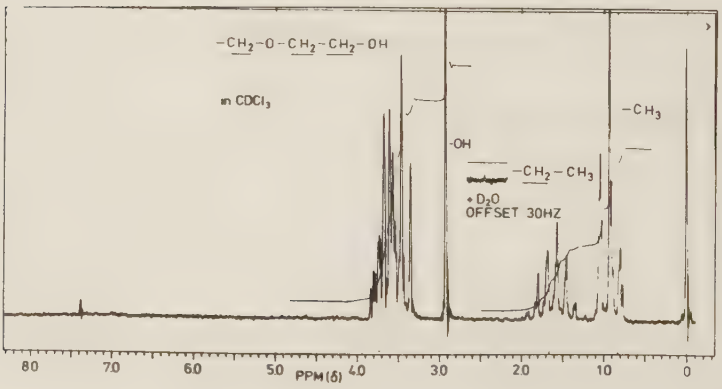
$C_5H_{12}O_2$ (104,2)
Sdp.:210°C
D_4^{20}: 0,9135 n_D^{20}: 1,4152

Lösungsvermittler für:
z.B. Chloramphenicol

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 20 %

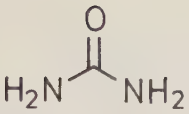
Lieferant: Fluka AG





HARNSTOFF

CH_4N_2O (60)
Schmp.: 132°C

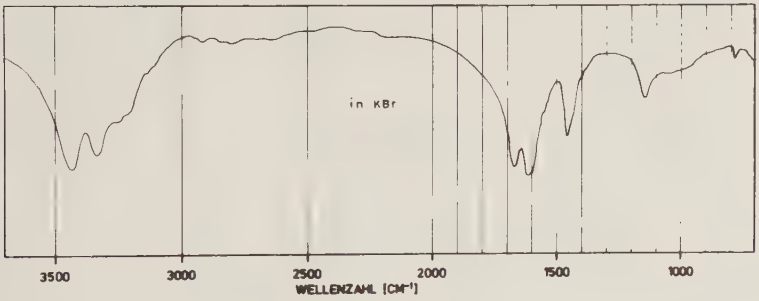


Lösungsvermittler für:
z.B. Chinin- und Chinidinsalze, Pyrazolonderivate, Barbiturate

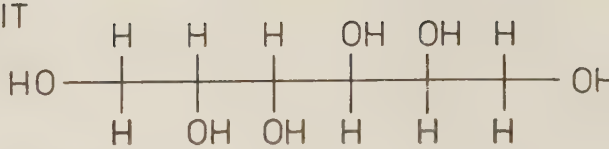
Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 20 %

Hersteller: Merck

NMR (DMSO d_6):
δ = 5,5 ppm (NH_2, breites S, austauschbar)



D(-)-MANNIT

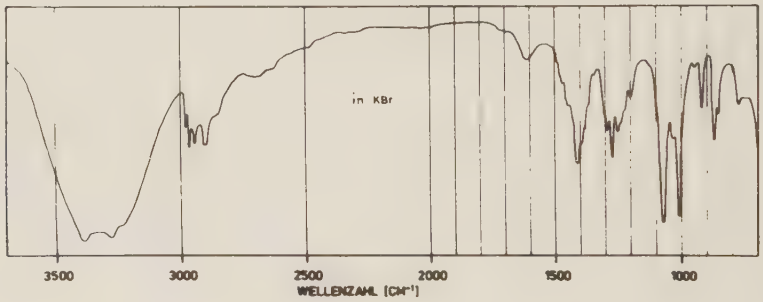


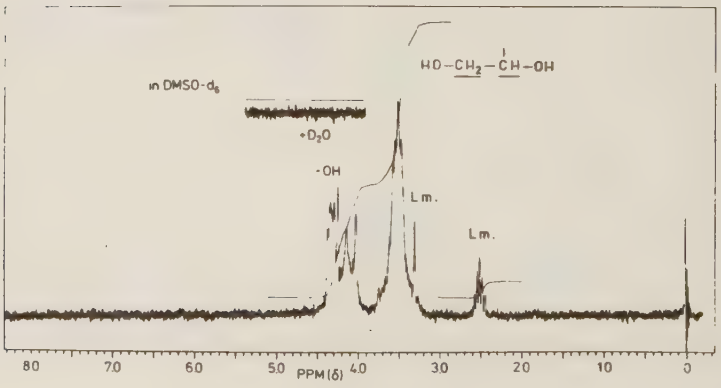
$C_6H_{14}O_6$ (182,2)
Schmp.: 167°C
D_4^{20}: 1,487
Spez. Dreh. $[\alpha]_D^{25}$: -4,8° (c=7 in H_2O)

Verwendung als intravenöse Infusionsflüssigkeit; außerdem als Glycerinaustauschstoff und zur Stabilitätserhöhung von Scopolaminhydrobromid- und Strophantinlösungen (Zusatz von 10 % Mannit)

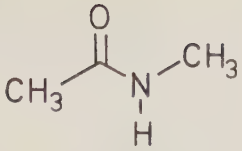
Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
5, 10 und 20 %

Hersteller: Merck





N-METHYLACETAMID

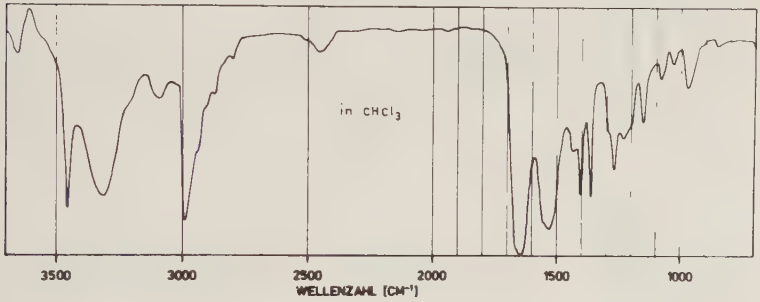


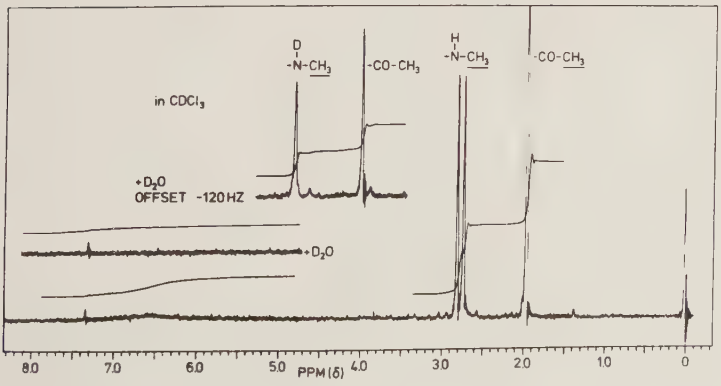
C_3H_7NO (73,1)
Schmp.: 27-28°C Sdp.: 205-208°C

Lösungsvermittler für:
z.B. Lactoflavin, Phenobarbital, Thioacetazon, Äthionamidchlorhydrat

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
5 - 30 %

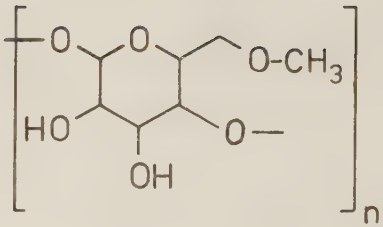
Hersteller: Merck





METHYLCELLULOSE

CELLULOSEMETHYLÄTHER®
TYLOSE®
COLOGEL®
CELLOTHYL®
HYDROLASE®
MULGAFARIN®



Mol.-Gew. 20 000 - 150 000

Lösungsvermittler für:
hydrophobe Substanzen

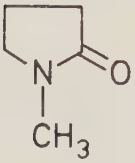
Methylcellulose scheidet sich bei der Hitzesterilisation aus wässerigen Lösungen aus. Sie kann durch Eiskühlung wieder in Lösung gebracht werden.

Lieferant: Roth

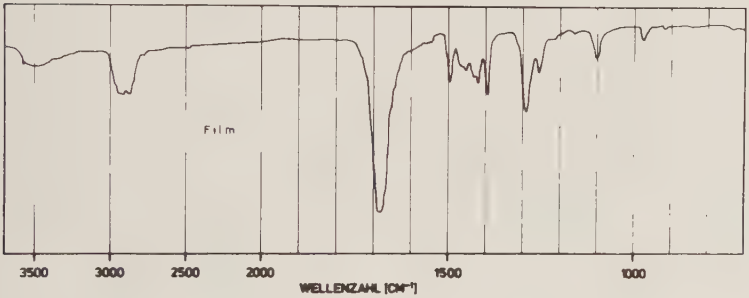
IR- und NMR-Spektren ließen sich aufgrund der schlechten Löslichkeit der Substanz nicht aufnehmen; mit KBr ließ sich die Substanz nicht verreiben.

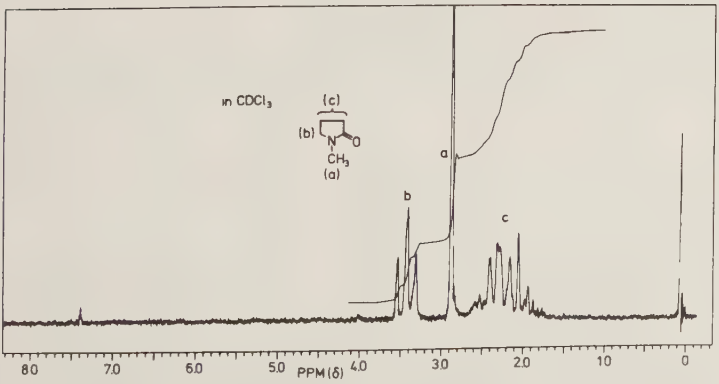
N-METHYL-α-PYRROLIDON

C_5H_9NO (99,1)
Sdp.: 206°C
D_4^{20}: 1,030 n_D^{20}: 1,4703



Hersteller: Merck

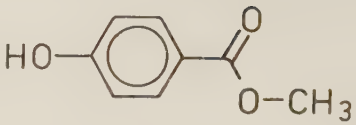




NIPAGIN M®

p-HYDROXYBENZOESÄUREMETHYLESTER

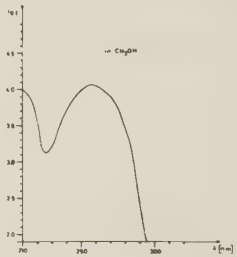
$C_8H_8O_3$ (152,2)
Schmp.: 131°C Sdp.: 270-80°C (Zers.)

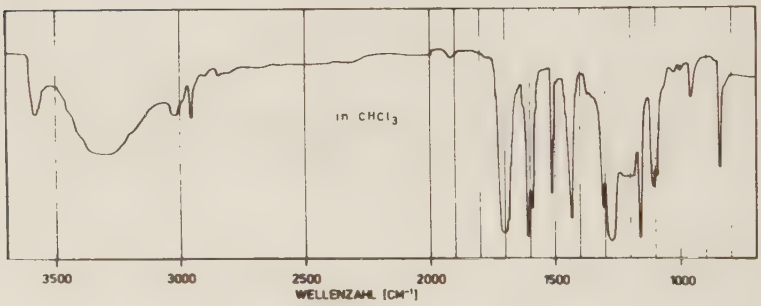


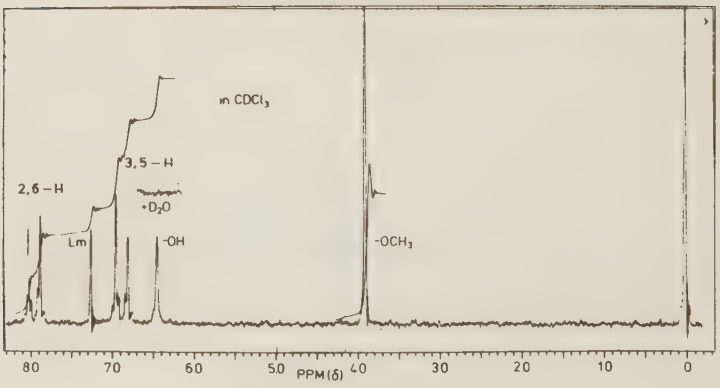
Konservierungsmittel für:
z.B. Penicilline

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
0,01 %

Hersteller: Merck



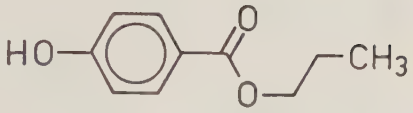




NIPASOL M®

p-HYDROXYBENZOESÄUREPROPYLESTER

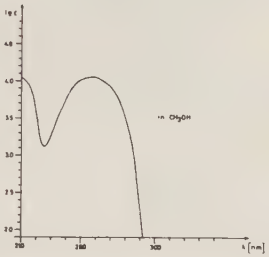
$C_{10}H_{12}O_3$ (180,2)
Schmp.: 96-97°C

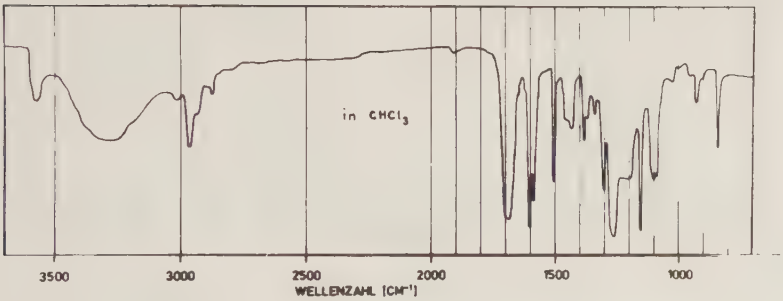


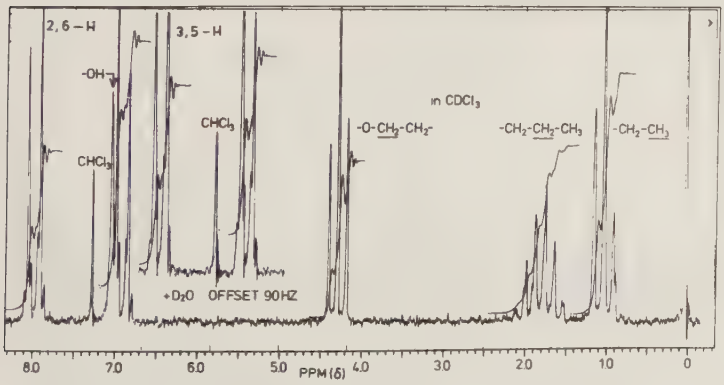
Konservierungsmittel für:
z.B. Penicilline

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
0,01 %

Hersteller: Merck







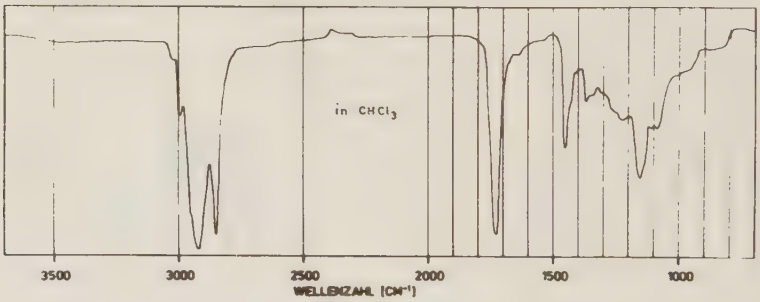
OLIVENÖL

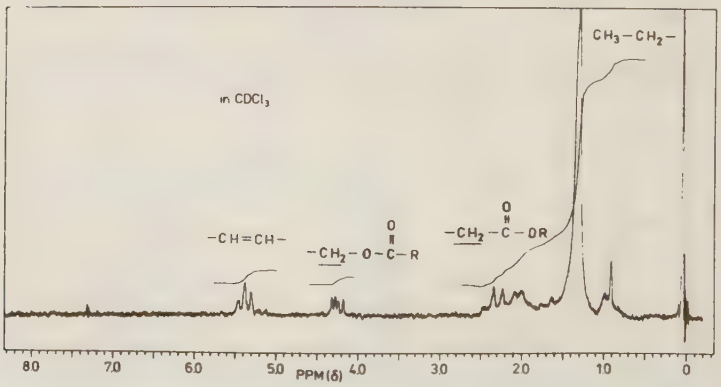
Erstarrungspunkt: 6°C (Trübung bei 10°C)
D_4^{20}: 0,915-0,920 n_D^{20}: 1,4605-1,4635

Olivenöl besteht aus Glyceriden verschiedener Fettsäuren, deren Zusammensetzung innerhalb weiter Grenzen schwankt. Folgende Angaben gelten als durchschnittliche Zusammensetzung der Fettsäuren [30]:

82,5 % Ölsäure	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
9 % Palmitinsäure	$CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$
6 % Linolsäure	$CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
2,3 % Stearinsäure	$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$
0,2 % Arachinsäure	$CH_3-(CH_2)_{18}-COOH$
Spuren Myristinsäure	$CH_3-(CH_2)_{12}-COOH$

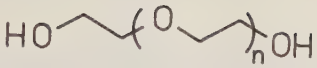
Lösungsmittel für:
wie Erdnußöl





30) H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete. Editio Cantor KG. Aulendorf i. Württ. 1971, S. 420

POLYÄTHYLENGLYKOL 200

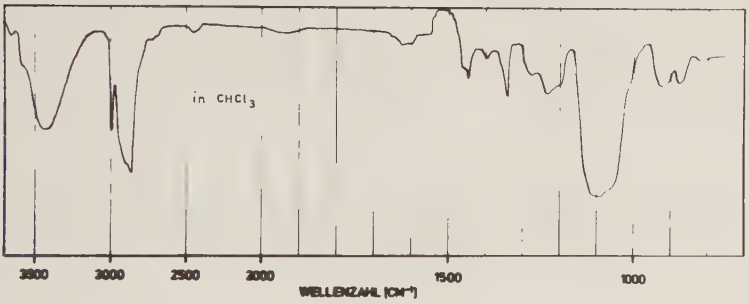


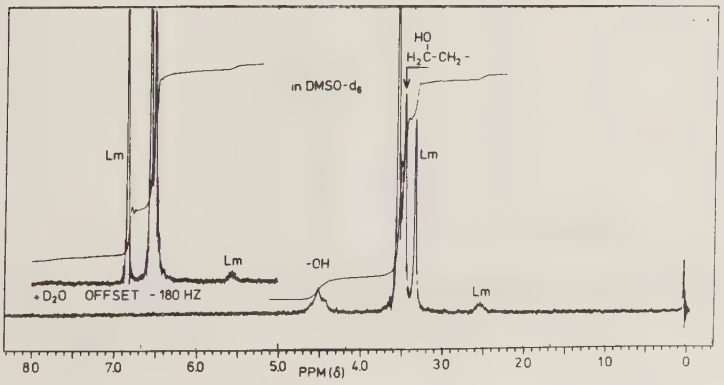
Mol.Gew. ca. 200
D_{25}^{25}: 1,124 n_D^{25}: 1,4590 Flammpunkt: 182°C

Lösungsvermittler bzw. Lösungsmittel für:
z.B. Erythromycinäthylsuccinat, Methocarbamol, Dipyridamol, Sulfanilamid, Sulfoacetamid, Sulfaguanidin, Barbiturate, Reserpin, Steroidhormone (kombiniert mit Benzylalkohol und Propylenglykol)

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 60 %

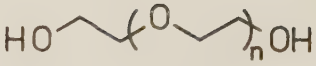
Lieferant: Roth





POLYÄTHYLENGLYKOL 300

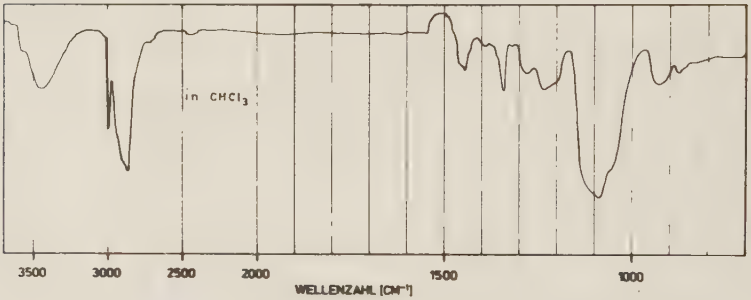
Mol.Gew. ca. 300
D_{25}^{25}: 1,125 n_D^{25}: 1,4630
Flammpunkt: 213°C

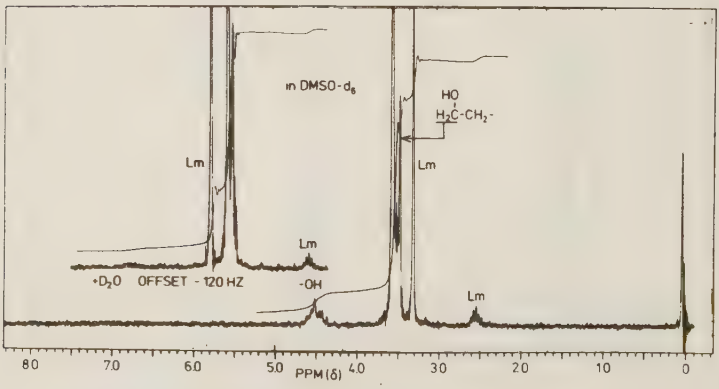


Lösungsvermittler bzw. Lösungsmittel für:
wie Polyäthylenglykol 200

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
wie Polyäthylenglykol 200

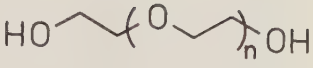
Lieferant: Roth





POLYÄTHYLENGLYKOL 400

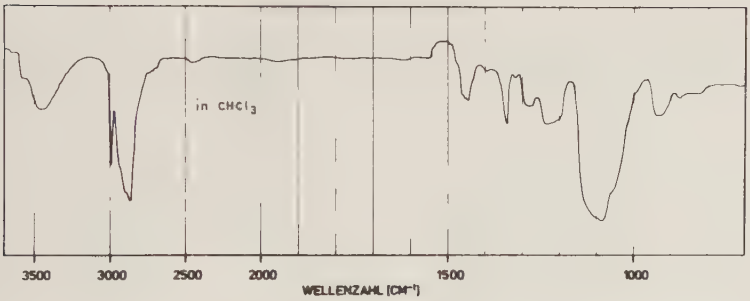
Mol.Gew. ca. 400
D_{25}^{25}: 1,125 n_D^{25}: 1,4650
Flammpunkt: 238°C

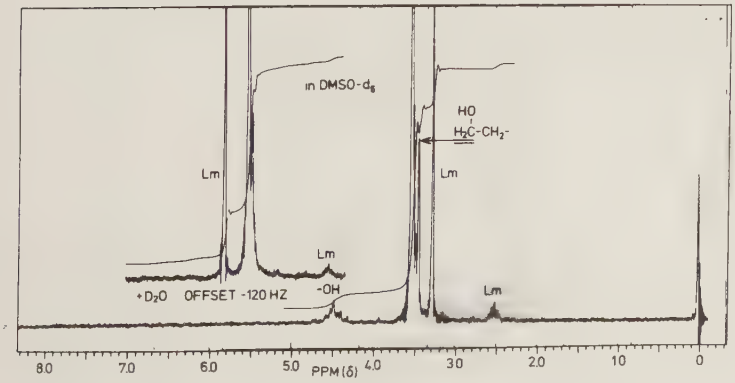


Lösungsvermittler bzw. Lösungsmittel für:
wie Polyäthylenglykol 200

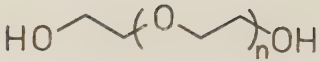
Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
wie Polyäthylenglykol 200

Lieferant: Roth





POLYÄTHYLENGLYKOL 600

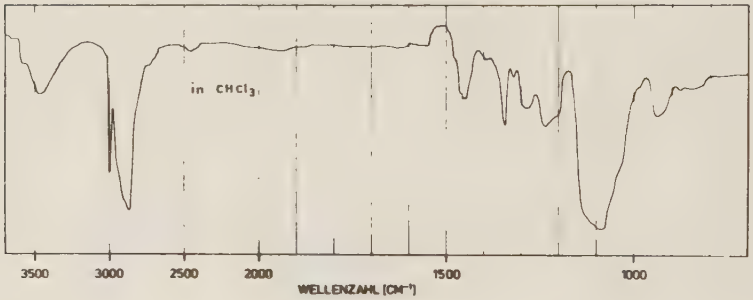


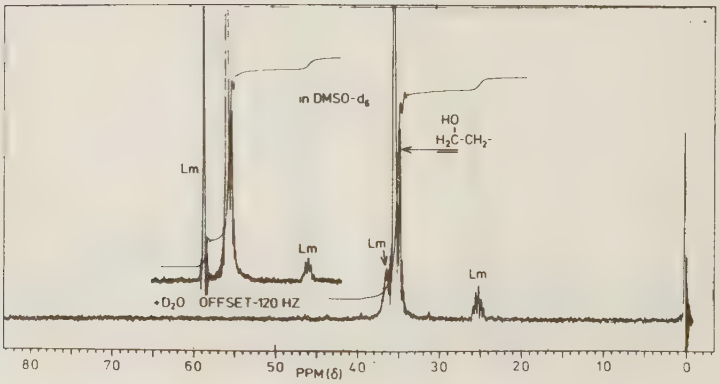
Mol.Gew. ca. 600
D_{25}^{25}: 1,126 n_D^{25}: 1,4660
Flammpunkt: 250°C

Lösungsvermittler bzw. Lösungsmittel für:
wie Polyäthylenglykol 200

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
wie Polyäthylenglykol 200

Lieferant: Roth

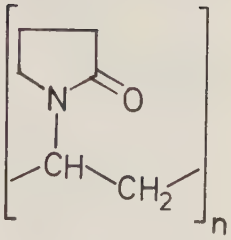




POLYVINYLPYRROLIDON

KOLLIDON 25

PERISTON



Mol.Gew. ca. 28000

Schmp.: 185-87°C

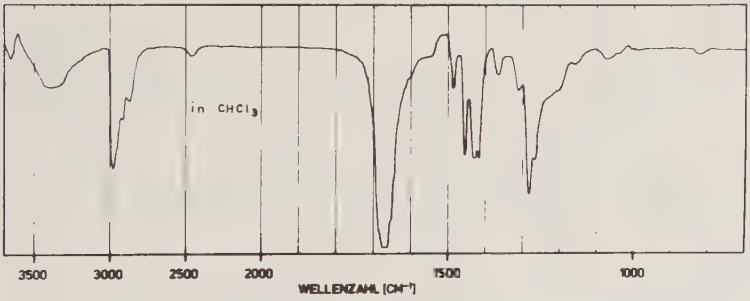
Lösungsvermittler für [31]:

z.B. Sulfathiazol, Natriumsalicylat, Chloramphenicol

Hersteller: BASF

NMR ($CDCl_3$):

Komplexe m mit Schwerpunkt um δ = 2,2; 3,2 und 3,7 ppm

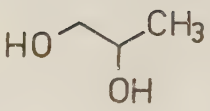


---

31) T. Higuchi und R. Kuramoto
J. Amer. Pharm. Ass. 43, 393-398 (1954)

PROPYLENGLYKOL

1,2-PROPANDIOL

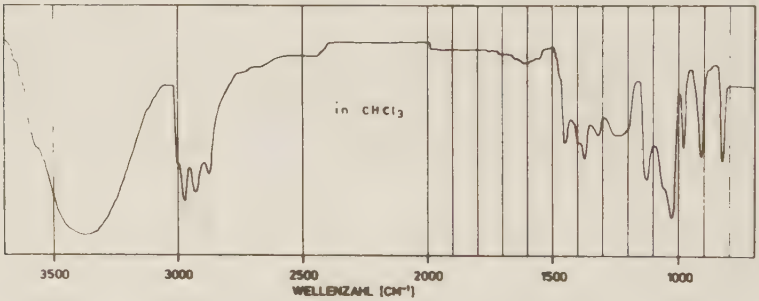


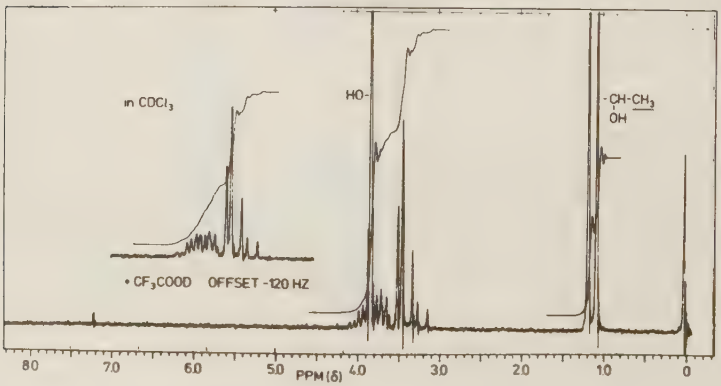
$C_3H_8O_2$ (76,1)
Sdp.: 185-87°C
D_4^{20}: 1,0364 n_D^{20}: 1,4328

Lösungsvermittler bzw. Lösungsmittel für:
z.B. Hydrocortison (oft kombiniert mit Benzylalkohol), Antipyrin, Luminal-Natrium, Pentobarbital-Natrium, Amobarbital-Natrium, Diäthylbarbitursäure, Phanodorm®, Campher, Vitamin A und D, Diäthylstilböstrol, Atropin, Codein, Ephedrin, Homatropin, Digitalisglykoside, Mephenesin, Tetracyclin, Reserpin Desoxycorticosteronacetat, Chinidinsulfat, Chinidinhydrochlorid.
Als stabilisierender Zusatz wird Propylenglykol verwendet z.B. für Acetylcholin, Anästhesin und Luminal-Natrium.

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 70 %; für Digoxin und Mephenesin in Kombination mit Äthanol; für Reserpin mit Sorbit.

Hersteller: BASF





RIZINUSÖL

Erstarrungspunkt: -10 bis -18°C

D_4^{15}: 0,950-0,974 n_D^{20}: 1,477-1,479

Rizinusöl besteht aus Glyceriden verschiedener Fettsäuren, deren Zusammensetzung innerhalb weiter Grenzen schwankt. Folgende Angaben gelten als durchschnittliche Zusammensetzung der Fettsäuren [32]:

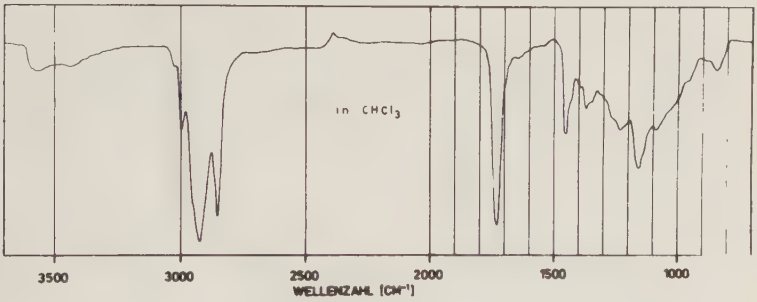
86 % Rizinolsäure $CH_3-(CH_2)_5-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-CH_2CH=CH-(CH_2)_7-COOH$

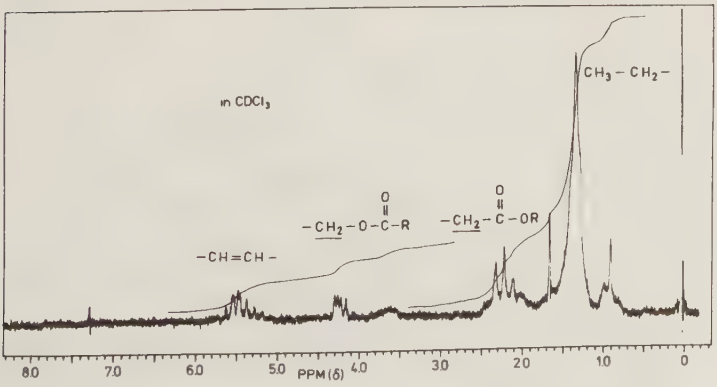
8,6 % Ölsäure $CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$

3,4 % Linolsäure $CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$

2 % Stearinsäure $CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$

Lösungsmittel für:
wie Erdnußöl





32) H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete. Editio Cantor KG Aulendorf i. Württ.1971, S. 483

SESAMÖL

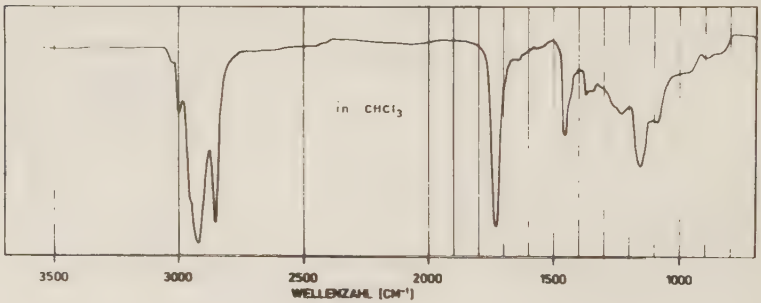
Erstarrungspunkt: -4 bis -6°C

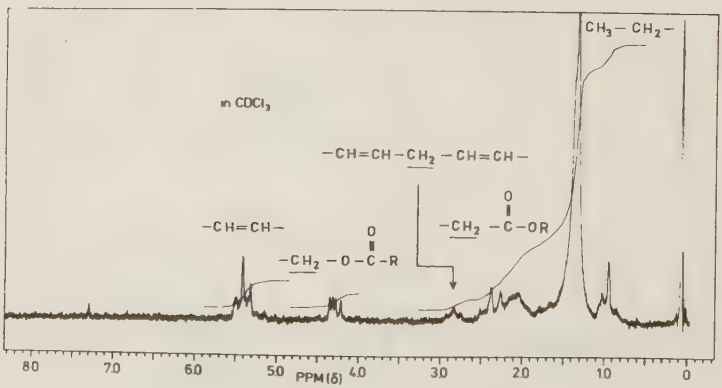
D_4^{20}: 0,922-0,923 n_D^{20}: 1,4731-1,4760

Sesamöl besteht aus Glyceriden verschiedener Fettsäuren, deren Zusammensetzung innerhalb weiter Grenzen schwankt. Folgende Angaben gelten als durchschnittliche Zusammensetzung der Fettsäuren [32]:

47,4 % Ölsäure	$CH_3-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
39 % Linolsäure	$CH_3-(CH_2)_4-CH=CH-CH_2-CH=CH-(CH_2)_7-COOH$
8,5 % Palmitinsäure	$CH_3-(CH_2)_{14}-COOH$
4,5 % Stearinsäure	$CH_3-(CH_2)_{16}-COOH$
0,6 % Arachinsäure	$CH_3-(CH_2)_{18}-COOH$

Lösungsmittel für:
wie Erdnußöl



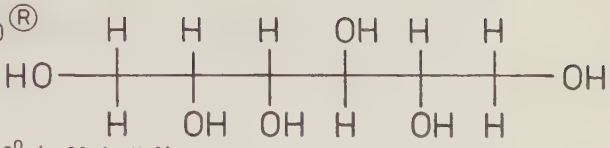


32) H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiet, Editio Cantor KG Aulendorf i. Württ. 1971, S. 506

D(–)-SORBIT

SORBITOL, KARION®

SIONON®, SORBO®



$C_6H_{14}O_6$ (182,2)

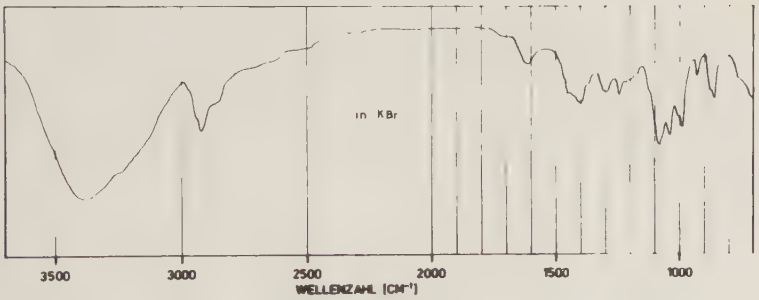
Schmp.: 97°C

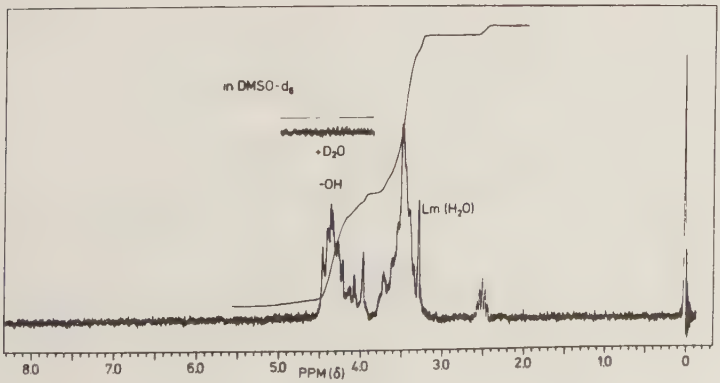
Spez. Dreh. $[\alpha]_D^{20}$: -2^0 (c=10 in H_2O)

Lösungsvermittler für:

z.B. Reserpin (kombiniert mit Äthanol), ferner als Ersatz für Glycerin und als viskositäterhöhender Bestandteil von Steroidlösungen

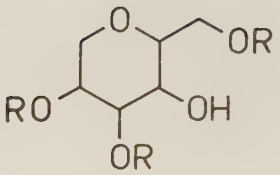
Hersteller: Merck





SPAN 65 ®

SORBITAN-TRISTEARAT



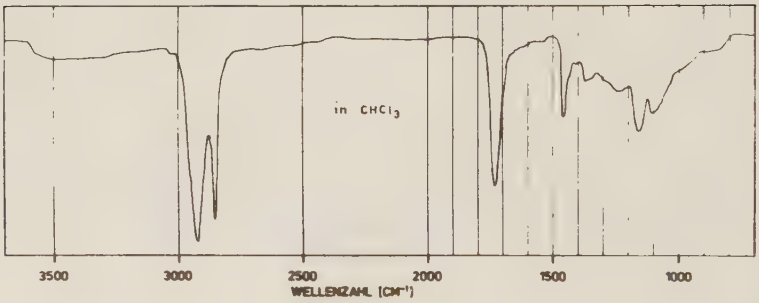
Schmp.: 48-53°C

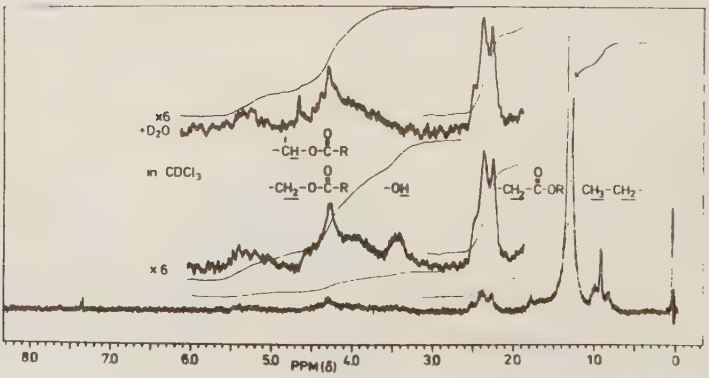
$$R = -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_{16}-CH_3$$

Lösungsvermittler für:
z.B. lipophile Vitamine, Hormone, Ätherische Öle

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
die 5-10fache Menge der Wirkstoffkonzentration

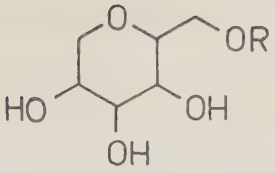
Hersteller: Atlas Chemie GmbH





SPAN 80®

SORBITAN-MONOOLEAT

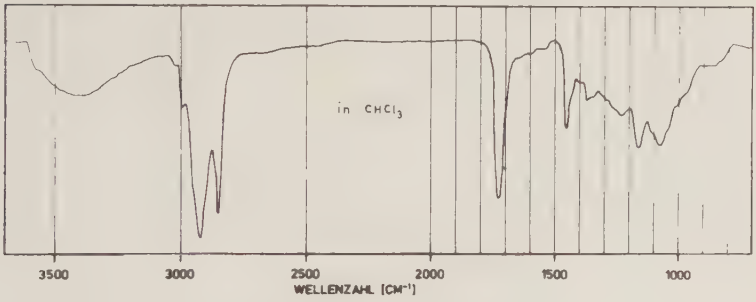


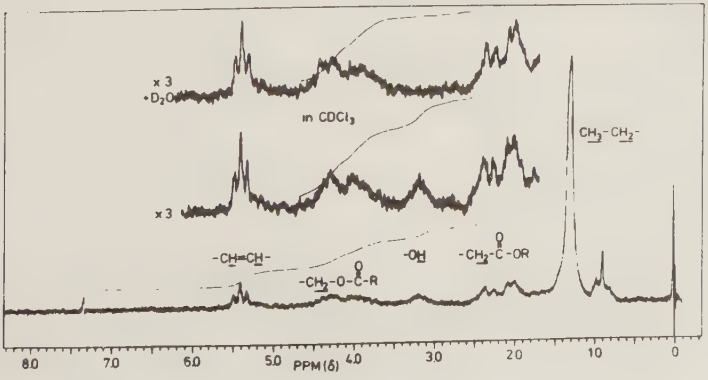
$$R = -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$$

Lösungsvermittler für:
wie Span 65®

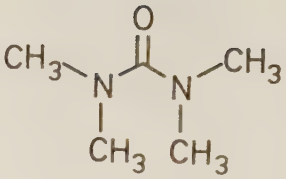
Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
wie Span 65®

Hersteller: Atlas Chemie GmbH





TETRAMETHYLHARNSTOFF



$C_5H_{12}N_2O$ (116,0)
Sdp.: 176°C

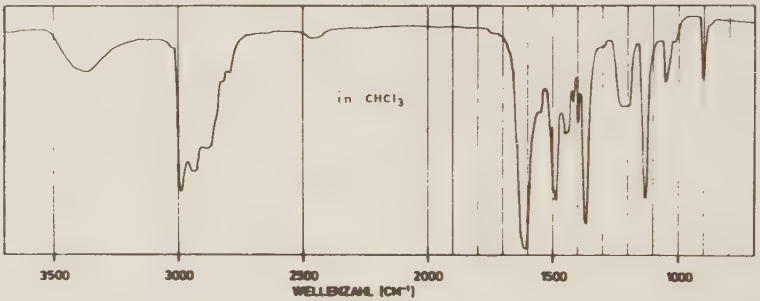
Lösungsvermittler für:

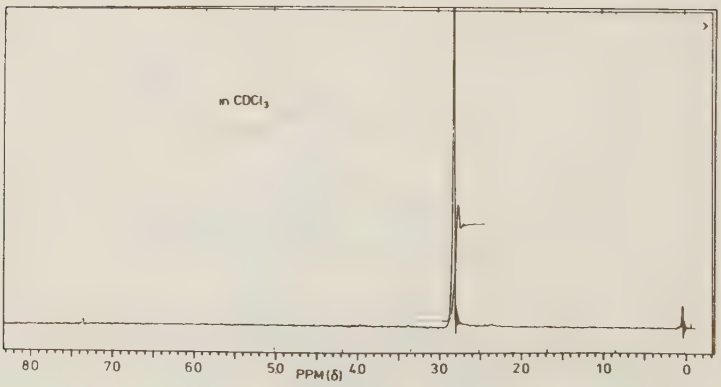
z.B. Tetracyclin-Calcium, Barbiturate, Nicotinsäureamid, Riboflavin

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:

10 - 20

Lieferant: Fluka

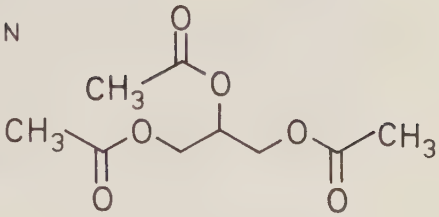




TRIACETIN®

GLYCERINTRIACETAT

1,2,3 – TRIACETOXY–PROPAN

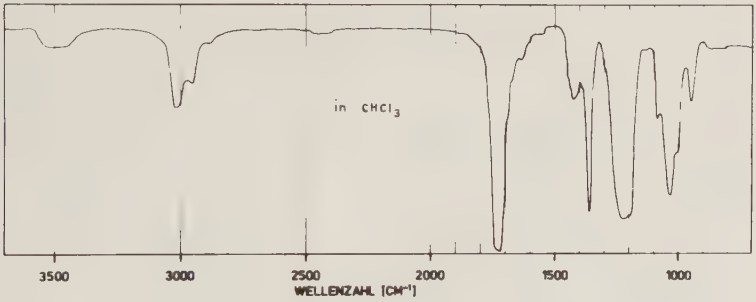


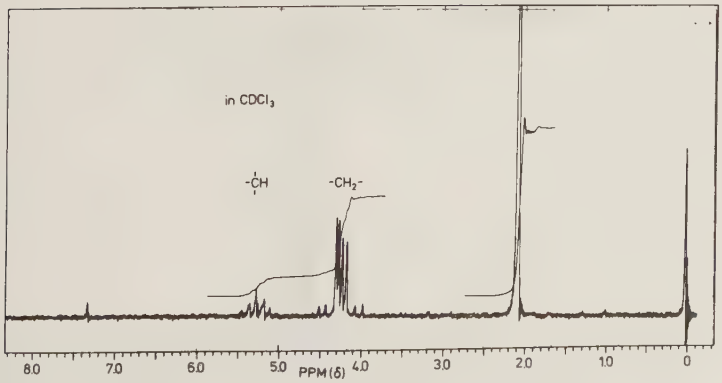
$C_9H_{14}O_6$ (218,2)
Sdp.: 259°C
D_4^{20}: 1,160 n_D^{20}: 1,430

Lösungsvermittler für:
z.B. Phenobarbital

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
etwa 10 %

Hersteller: Merck





TRIÄTHYLENGLYKOL

TRIGLYKOL

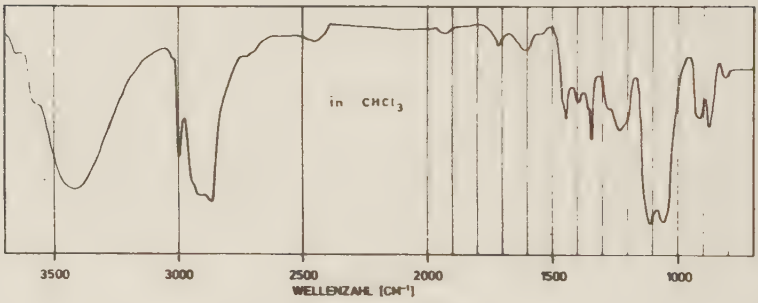
DI-β-OXYÄTHOXYÄTHAN

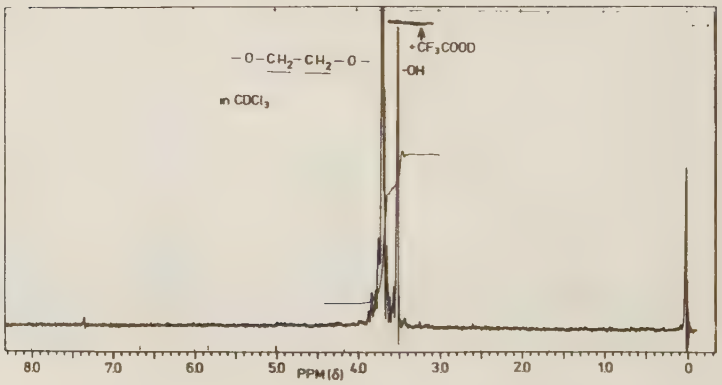
$C_6H_{14}O_4$ (150,2)
Siedebereich: 270-290°C
D_{25}^{25}: 1,122 n_D^{20}: 1,4540

Lösungsvermittler für:
z.B. Acetylcholin, Evipan®

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
10 - 30 %

Hersteller: BASF

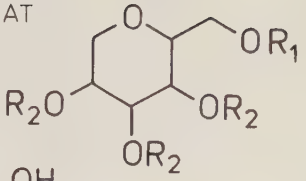




TWEEN 20®

POLYÄTHYLEGLYKOL-SORBITANLAURAT

$$R_1 = -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_{10}-CH_3$$



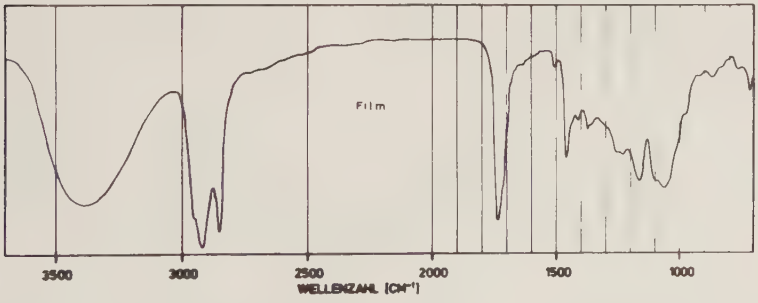
$$R_2 = -CH_2-(CH_2-O-CH_2)_6-CH_2OH$$

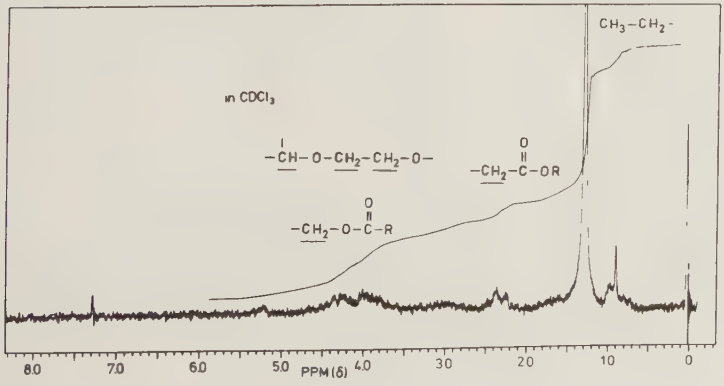
Viscosität (25°C): 250-450 cP

Lösungsvermittler für:
z.B. lipophile Vitamine und Hormone, Tetracyclin, Chloramphenicol, Barbiturate, ätherische Öle

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
die 5-10fache Menge der Wirkstoffkonzentration

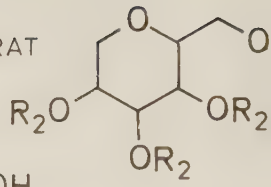
Hersteller: Atlas Chemie GmbH





TWEEN 60®

POLYÄTHYLENGLYKOL-SORBITANSTEARAT



$R_1 = -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_{16}-CH_3$

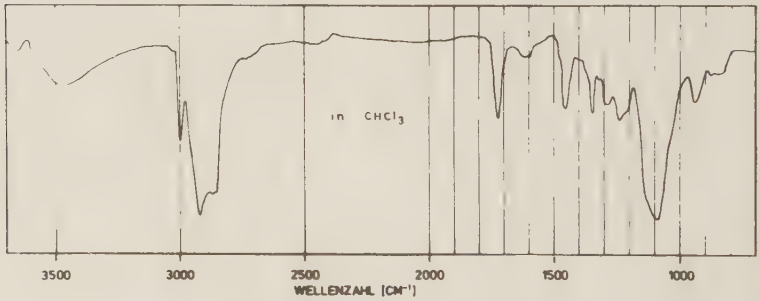
$R_2 = -CH_2-(CH_2O-CH_2)_6-CH_2OH$

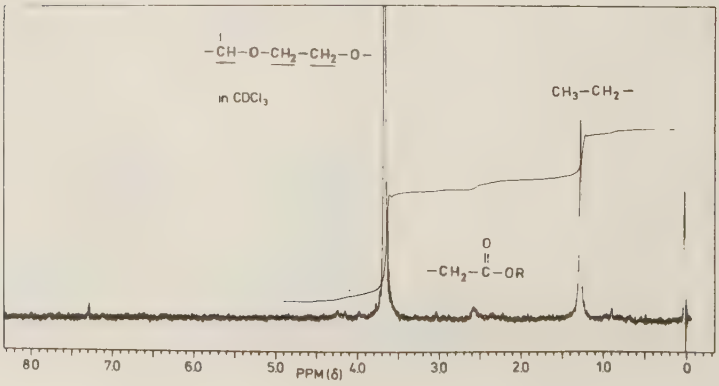
Erstarrungspunkt: 24°C
Viscosität (50°C): 75 - 175 cP

Lösungsvermittler für:
wie Tween 20®

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
wie Tween 20®

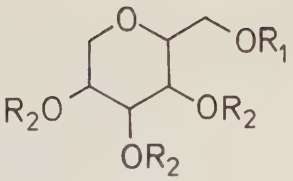
Hersteller: Atlas Chemie GmbH





TWEEN 80®

POLYÄTHYLENGLYKOL-SORBITANOLEAT



$R_2 = -CH_2-(CH_2-O-CH_2)_6-CH_2OH$

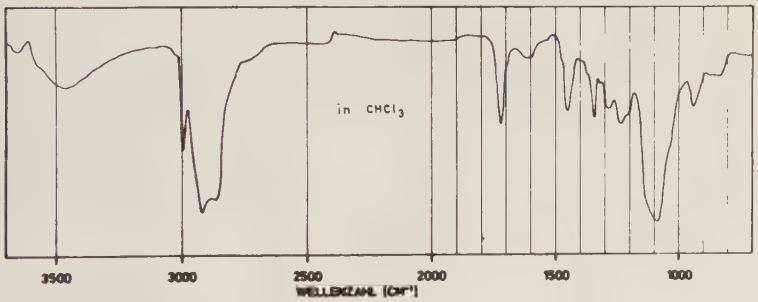
$R_1 = -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$

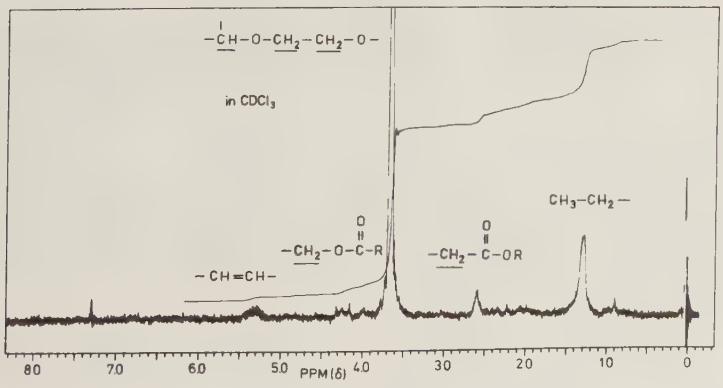
Viscosität (25°C): 375 - 480 cP

Lösungsvermittler für:
wie Tween 20®

Übliche Konzentration in Injektionslösungen:
wie Tween 20®

Hersteller: Atlas Chemie GmbH





5. IR-Daten

Tabelle 1

Charakteristische Absorptionsbanden der Substanzen im Bereich von 3600-1000 cm^{-1}

In der Tabelle verwendete Abkürzungen: m = Absorption mittel, ms = Absorption mittel bis stark
s = Absorption stark, sch = schmale scharfe Bande
br = breite Bande

Substanz	Wellenzahl/cm^{-1}							
	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
Acetamid	3350 s,br 3170 s,br 2810 m			1570 s,br	1480 s	1350m,sch		
Äthylenglykol-monoäthyläther	3580 m 3440 m,br 2980 s 2870 s				1465 ms 1440 ms	1365 m 1340m,sch		1105 s 1045 s
Äthylenglykol-monobutyläther	3580 m 3000 - 2860 s				1450 ms	1350 m		1100 s 1040 ms

	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
N-Äthylharnstoff	3420 - 3200 s,br 2980 m		1660 - 1530 s,br			1330 m		
Ascorbinsäure	3535 ms 3425 s	1765m,sch	1670 s,br			1325 ms		1115 ms 1030s,sch
Benzoesäure	3000 - 2500ms,br		1685 s		1450 m 1420m,sch	1320 ms, sch	1290 ms	
Benzoesäureäthyl-ester	2985 ms		1700 s	1595m,sch	1443 ms, sch	1360 ms, sch 1310 ms, sch	1270 s,br	1095 s
Benzoesäurebenzylester			1700 s		1440 ms, sch	1300 ms, sch	1260 s	1100 ms
Benzylalkohol	3600 ms 3050 ms 2870 m				1490m,sch 1450s,sch	1370 m		

	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
1,2,4-Butantriol	3420-3200 s, br 2930ms,br 2880ms,br				1450 ms			1040 s,br
1,3-Butylenglykol	3375 s,br 2970 s 2930 s				1415 m	1370m,sch		1060 s
Cremophor EL®	2920 s 2850 s		1730 m					1095 s,br
N,N-Diäthylacetamid	2990 s		1630 s,br		1480 ms 1430ms,br	1350 ms	1270 ms	
Diäthylenglykol	3370 s,br 3000ms,sch 2930 s 2860 s				1445 m	1340m,sch		1110 s 1050 s
Diäthylenglykol-dimethyläther	3000 ms 2885 s,br				1445 m	1350m,sch	1235 ms, br	1080 s,br

	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
Diäthylenglykol-monoäthyläther	3425ms,br 2880 s,br				1440 ms			1090 s
N,N-Dimethyl-acetamid	2990 ms		1620 ms		1490 m	1390 ms		1005m,sch
N,N-Dimethyl-formamid	3000s,sch 2930 ms 2860 m		1660 s,br			1380 s	1225 s,br	1085 s
Erdnußöl	2925s,sch 2855s,sch		1730 s		1455 m			1155 m
Glycofural	3435 m,br 3005 s 2875 s							1070s,br
Glykoldiacetat	3015 s		1725 s			1365 s	1220s,br	1035 s
Glykoldiäthyl-äther	2975 ms 2870 ms							1095 s

	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
Glykolmono-acetat	3450 m,br 3000 m 2950 m		1725 s			1365 s	1230 s,br	1030 s
Glykolmonopropyl-äther	3580 m 3425 m,br 2960 s 2875 s				1455m,sch	1355m,sch	1235 m	1115 s 1050 s
Glycerin	3330 s,br 2930 m					1395 m,br		1020 s
Harnstoff	3430 s 3340 s		1670 s 1610 s		1460 m			
D(-)-Mannit	3390 s,br 3280 s,br 2970 m 2945 m 2905 m				1410 m		1275m,sch	1070 s 1010 s

	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
N-Methylacetamid	3460ms,sch 3320ms,br 2990 ms		1645 s	1530 s,br	1405m,sch	1360m,sch		
N-Methyl-α-pyrrolidon	2955 m,br		1685 s,br			1395 m	1290 m	
Nipagin M®	3580 m 3310 m,br		1700 s 1605s,sch	1510 ms, sch	1430 ms, sch	1300 ms, sch	1275 s	1160s,sch
Nipasol M®	3580 m 3300 m,br 2965 m		1685 s 1605s,sch	1505m,sch		1300 ms, sch	1260 s	1155s,sch
Olivenöl	2920 s 2850 s		1730 s		1450 m			1150 m
Polyäthylenglykol 200	3435 m,br 3000m,sch 2870 ms							1095 s,br

	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
Polyäthylen-glykol 300	3435 m,br 3000m,sch 2870 ms							1095 s,br
Polyäthylen-glykol 400	3435 m,br 3000m,sch 2870 ms							1095 s,br
Polyäthylen-glykol 600	3435 m,br 3000m,sch 2870 ms							1095 s,br
Polyvinyl-pyrrolidon	2980 ms		1670 s,br		1455m,sch 1430 m 1415 m		1280 m	
Propylenglykol	3360 s,br 2975 ms 2930 ms							1125 ms 1025 ms
Rizinusöl	2925 s 2855 ms		1730 s		1455 m			1160 m

	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
Sesamöl	2925 s 2855 ms		1730 s		1455 m			1155 m
D(-)-Sorbit	3390 s,br 2925 m				1405 m			1080 m 1035 m
Span 65®	2925 s 2855 ms		1730 ms		1455 m			1155 m
Span 80®	2925 s 2855 ms		1730 ms		1455 m			1155 m
Tetramethyl-harnstoff	2990 ms 2940 ms		1610 s		1485 ms, sch	1365 ms, sch		1130 ms, sch
Triacetin®	3015 m		1725 s			1360s,sch	1220 s,br	1035 s
Triäthylen-glykol	3420 s,br 3000m,sch 2870 s,br					1445 m 1340m,sch		1110 s,br 1055 s,br

	3600-2800	2000-1750	1750-1600	1600-1500	1500-1400	1400-1300	1300-1200	1200-1000
Tween 20®	3380ms,br 2920 s 2850 s		1735 ms		1460 m			1165 m 1065 m,br
Tween 60®	3470 m,br 3000m,sch 2920 s		1720 m		1455 m	1345 m		1085 s,br
Tween 80®	3480 m,br 3000m,sch 2920 s		1720 m					1085 s,br

		Seite
6.	Dünnschichtchromatographie	78
6.1.	Bisher beschriebene dünnschichtchromatographische Verfahren zur Analyse von Lösungsvermittlern	78
6.2.	Arbeitsbedingungen	80
6.3.	Sorbentien	80
6.4.	Fließmittel	83
6.5.	Auftragen der Proben	84
6.6.	Detektion	85
6.7.	Ergebnisse der dünnschichtchromatographischen Untersuchungen	89
6.7.1.	hRf-Werte von Glykolen und ähnlichen Stoffen	92
6.7.2.	hRf-Werte von Harnstoff und Derivaten, Säureamiden und Pyrrolidonen	109
6.7.3.	hRf-Werte der unter 3.4. und 3.5., Seite 11 und 12, aufgeführten Stoffe	113
6.7.4.	hRf-Werte von Ölen und Fettsäuren	114

6. Dünnschichtchromatographie

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Substanzen wurde gruppenweise vorgenommen, und zwar in der unter Kapitel 3 S. 10 angegebenen Unterteilung.

6.1. Bisher beschriebene Verfahren zur dünnschichtchromatographischen Untersuchung von Lösungsvermittlern

Über die dünnschichtchromatographische Trennung von Polyolen auf Kieselgel H Schichten (Merck), die mit $Pb(NO_3)_2$ als Komplexbildner imprägniert wurden, berichten V. de Simone und M. Vicedomini[33]. Als Detektionsmittel diente alkalische Kaliumpermanganatlösung.

K. Thoma, R. Rombach und E. Ullmann trennten grenzflächenaktive Ester und Äther von Polyäthylenglykolen auf Kieselgel G Platten. Die Identifizierung erfolgte mit modifiziertem Dragendorff Reagenz[34]. Die gleichen Verfasser berichten über eine Methode zur dünnschichtchromatographischen Differenzierung homologer Polyäthylenglykole mit den Molekulargewichten 200-6000 auf Kieselgel G Schichten (Merck) mit dem Fließmittel Chloroform-Methanol-Wasser (3:25:12). Die Identifizierung erfolgte ebenfalls mit modifiziertem Dragendorff Reagenz[35].

Prey und Mitarbeiter trennten auf Kieselgel G Schichten Glycerin von Glykol mit dem Fließmittel Butanol-Wasser (90:10), wobei sich der Trenneffekt durch Borsäure-Imprägnierung (0,1 N) verbessern ließ. Zum Nachweis verwendeten sie Chromschwefelsäurelösung.[36].

---

33) V. de Simone und M. Vicedomini, J. Chromatogr. 37, 538-41 (1968)
34) K. Thoma, R. Rombach und E. Ullmann, Arch. Pharm. 298, 19-25 (1965)
35) K. Thoma, R. Rombach und E. Ullmann, Sci. Pharm. 32, 216-24 (1964)
36) V. Prey, H. Berbalk und M. Kausz, Mikrochim. Acta, 449 (1962)

Auf lufttrockenen Kieselgel G Schichten ließen sich nach Waldi[37] mit dem Fließmittel Chloroform-Aceton-5-N Ammoniaklösung (10:80:10) Glycerin, Äthylenglykol und 1,2-Propylenglykol trennen. Zum Nachweis diente Benzidin-Perjodat-Reagenz.

H. Scherz und H. Weisz[38] beschrieben Uranylacetat als Detektionsmittel u.a. für Stoffe, die viele OH-Gruppen besitzen. Sie chromatographierten auf mit Kieselgel G beschichteten Platten.

Hydrophobe Stoffe wie Erdnußöl, Olivenöl, Rizinusöl, Sesamöl und höhere Fettsäuren ließen sich nach Kaufmann[39)40)] am besten durch "Systeme mit umgekehrter Phase" auftrennen. Dabei wurde die Trägerschicht mit einer lipophilen Substanz (z.B. Vaseline, flüssiges Paraffin, Silikonöl) imprägniert. Als Fließmittel wurden Mischungen wie Essigsäure + 1-10 % Wasser, Acetonitril + 1-10 % Wasser, Acetonitril + Aceton oder Methyläthylketon, Chloroform + Methanol + Wasser verwendet, als Trägermaterial dienten meist Kieselgel G oder Kieselgur G Schichten.

Empfohlen wird außerdem die sog. "Argentationschromatographie"[41) 42)], bei der man als Trennschichten mit Silbernitrat imprägniertes Kieselgel G benutzt.

---

37) D. Waldi, unveröffentlichte Versuche
38) H. Scherz und H. Weisz, Mikrochim. Acta 307-309 (1967)
39) H.P. Kaufmann, Z. Markus und T.H. Khoe, Fette, Seifen, Anstrichm. 63, 807 (1961)
40) H.P. Kaufmann, Analyse der Fette und Fettprodukte, Springer-Verlag Berlin (1958) S. 847 ff.
41) L.J. Morris, Chem. Ind. (London), 1238 (1962)
42) B. de Vries und G. Jurriens, Fette, Seifen, Anstrichm. 65, 725 (1963)

6.2. Arbeitsbedingungen

Es wurde unter Standardbedingungen [43] gearbeitet. Davon abweichend wurde die Kammer zur Chromatographie bei "Kammersättigung" mit einem Filtrierpapierstreifen der Größe 20 x 60 cm ringförmig ausgekleidet (statt U-förmig) und mit Fließmittel getränkt. Die Trennstrecke (Entfernung Start-Front) betrug 150 mm (statt 100 mm). Die Mengenangaben über die Zusammensetzung der Fließmittel beziehen sich auf Volumteile, die einzeln abgemessen und erst in der Kammer gemischt wurden. Es wurden nur Lösungsmittel mit p.A. Qualität verwendet. Vor dem Auftragen der Substanzen wurden die Platten 30 Min. bei 105-110° C aktiviert.

6.3. Sorbentien

Zum Erreichen gezielter Trennungseffekte ist die Auswahl der Sorbentien und Fließmittel auch nach ihren basischen und sauren Eigenschaften von Bedeutung.

Im allgemeinen erfordern saure Sorbentien (Kieselgel) den Zusatz von Basen zum Fließmittel, um basische Substanzen gut zu trennen. In neutralen Fließmitteln tritt oft starkes "tailing" [+] auf. Bei alkalischen Sorbentien (Kieselgel mit Natronlauge imprägniert) kann der Basenzusatz zum Fließmittel verringert werden oder entfallen. Polare saure Fließmittel, in denen Basen meist als Salze laufen, bewirken häufig "tailing".
Säuren laufen am weitesten in sauren Fließmitteln auf sauren Sorbentien, während sie in alkalischen Fließmitteln meist am Startpunkt zurückbleiben. Neutralstoffe werden von sauren oder basischen Eigenschaften der Sorbentien oder Fließmittel kaum beeinflußt.

---

43) E. Stahl, Z. Anal. Chem. 234, 1-3 (1968)

+) Unter "tailing" versteht man Schweifbildung, d.h. die Ausbildung einer in der Laufrichtung diffus begrenzten Zone.

Die Auswahl der Sorbentien und Fließmittel bei den Trennungsversuchen der untersuchten Substanzgruppen wurde nach diesen Kriterien vorgenommen. In der Literatur vorgefundene Fließmittelsysteme wurden entsprechend variiert. Für jede Substanzgruppe wurden etwa vierzig Fließmittel mit verschiedenen Sorbentien erprobt. Ebenso viele Detektionsmittel wurden ausprobiert, um die im UV-Licht nicht sichtbaren Substanzen anfärben zu können.

Beim Vergleich der Ergebnisse, die auf selbstgestrichenen sowie auf Fertigplatten der gleichen Schichtdicke (0,25 mm) erzielt wurden, fiel auf, daß auf selbstgestrichenen Sorptionsschichten in den meisten Fällen größere hRf-Werte gefunden wurden als bei Fertigplatten.

Substanzen wie Tweens® und Spans® zeigten auf Fertigplatten häufig nur einen langgestreckten Fleck, während sie sich auf selbstgestrichenen Schichten oft noch in mehrere Flecke auftrennen ließen.

Bei Verwendung von Sprühreagentien war die Anfärbung auf selbstgestrichenen Platten intensiver. Ein weiterer Vorteil war die viel kürzere Entwicklungszeit.

Nachteilig war bei selbstangefertigten Schichten, daß sich das Sorbens gelegentlich - besonders am unteren Rand - vor Beendigung des Entwicklungsvorgangs ablöste, weil es keine Klebemittel enthielt. Auch gelang es nicht immer, durch manuelles Bestreichen der Platten gleichmäßige Schichten aufzutragen.

Die Substanzflecke waren bei gleicher Auftragsmenge auf selbstgestrichenen Platten oft größer und weniger scharf begrenzt.

Tabelle 2

Sorbentien

S 1:	Kieselgel F_{254} (Merck) Fertigplatten
S 2:	30 g Kieselgel GF_{254} (Merck) wurden mit 60 ml dem. Wasser angerührt
S 3:	Je 15 g Kieselgel (Merck) und Kieselgur (Merck) wurden mit 60 ml dem. Wasser angerührt
S 4:	30 g Kieselgel H (Merck) wurden mit 70 ml dem. Wasser angerührt
S 5:	30 g Kieselgel G (Merck) wurden mit 60 ml dem. Wasser angerührt
S 6:	30 g Kieselgel GF_{254} (Merck) wurden mit 60 ml 0,1 N NaOH angerührt
S 7:	30 g Kieselgur G (Merck) wurden mit 60 ml Wasser angerührt. Zur Imprägnierung wurden die Platten in eine 10prozentige Lösung von flüssigem Paraffin in Benzin gestellt (Laufhöhe 17 cm). Chromatographiert wurde in gleicher Richtung, in der die Imprägnierung erfolgte
S 8:	23,75 g Kieselgel G und 1,25 g Silbernitrat wurden mit 50 ml Wasser angerührt

6.4. Fließmittel

Die benutzten Fließmittel sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Bei zusammengesetzten Fließmitteln sind die Vorgänge während des Chromatographierens oft nicht genau vorauszusehen. Die Zusammensetzung der mobilen Phase kann in verschiedenen Höhen der DC-Platte stark variieren; im Extremfall kann Entmischung eintreten. [44)]

Durch Luftbewegung und einseitige Lichteinstrahlung während des Chromatographierens entsteht eine ungleichmäßige Fließmittelfront. Bei meinen Untersuchungen wurden daher die DC-Kammern in Holzkästen gestellt.

Tabelle 3

Fließmittel

F 1:	Aceton
F 2:	Aceton - Äthylacetat - Isopropanol (25:50:25)
F 3:	Äthanol - Chloroform (80:20)
F 4:	Äthanol - Chloroform (20:80)
F 5:	Äthylacetat - Borsäurelösung 3 % - Pyridin (70:10:20)
F 6:	Äthylacetat - Borsäurelösung 3 % - Pyridin (40:20:40)
F 7:	Äthylacetat - Pyridin (70:30)
F 8:	Chloroform - Methanol (90:10)

44) F. Geiss, S. Sandroni und H. Schlitt, J. Chromatogr. 44, 290 (1969)

F 9:	Benzol - Aceton (20:80)
F 10:	Chloroform - Aceton - Ammoniak (40:60:7,5)
F 11:	Chloroform mit Ammoniak gesättigt
F 12:	Eisessig - Wasser (90:10)
F 13:	Eisessig - Wasser (95:5)
F 14:	Chloroform - Tetrachlorkohlenstoff - Methanol - Eisessig (80:20:1,5:0,5)
F 15:	Chloroform - Tetrachlorkohlenstoff - Methanol - Eisessig (50:50:1,5:0,5)

6.5. Auftragen der Proben

Die Substanzen wurden in Aceton gelöst (Ausnahmen: Span 65®, Span 80®, Benzoesäure, Benzoesäureäthylester, Benzylalkohol, Öle und Fettsäuren wurden in Chloroform, Tween 20®, Tween 60® in Äthanol, Harnstoffderivate, Säureamide und Pyrrolidone in Methanol, Methylcellulose und Carboxymethylcellulose in Wasser gelöst) und als 1prozentige Lösungen mit einer ausgezogenen Schmelzpunktkapillare durch dreimaliges Auftupfen aufgetragen (entsprechend 20-25 ng Substanz). Der Startfleck wurde zur Erhöhung der Trennschärfe so klein wie möglich gehalten.

Bei der Untersuchung der Öle wurden die Glyceride und die durch ihre Verseifung gewonnenen Fettsäuren aufgetragen. Die freien Fettsäuren wurden durch Chromatographie der entsprechenden Vergleichssubstanzen identifiziert.

Verseifung der Öle

Je 1,0 g der vier vorliegenden Öle wurde am Rückflußkühler mit 10,0 ml äthanolischer 0,5 N Kaliumhydroxidlösung während 60 Minuten verseift. Die entstandene Seifenlösung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und nach dem Erkalten im Scheidetrichter zur Abtrennung des Unverseifbaren dreimal mit 50 ml Äther ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wurde anschließend mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und die Fettsäuren mit 50 ml Äther extrahiert. Diese Ätherlösung wurde dreimal mit 10 ml Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Abdestillieren des Äthers wurden aus den so gewonnenen Fettsäuregemischen der Öle 1prozentige Lösungen in Chloroform hergestellt, die direkt zur Chromatographie verwendet wurden.

6.6. Detektion

Nach dem Entwickeln wurden die Platten nach vollständiger Entfernung des Fließmittels (1-2-stündiges Trocknen bei 105-110° C im Trockenschrank) im UV-Licht bei 254 bzw. 350 nm betrachtet und anschließend mit den jeweils aufgeführten Sprühreagenzien behandelt. Die angegebenen Farbreaktionen können nur als Richtwerte angesehen werden, da die Farbtiefe oft abhängig ist von der Konzentration der aufgetragenen Substanzen, dem Plattenmaterial und der Stärke des Besprühens, z.B. erscheinen die Substanzzonen nach der Detektion mit $KMnO_4/H_2SO_4$ rosa bei geringer und weiß bei höherer Substanzkonzentration.

Tabelle 4

Detektionsmittel

D 1:	Kaliumpermanganat - Schwefelsäure: 0,5 g Kaliumpermanganat wurden in 15,0 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst.
D 2:	Natriummetaperjodat - Benzidin: [45] Sprühlösung a: 0,1 % Lösung von Natriummetaperjodat in Wasser Sprühlösung b: 2,8 g Benzidin wurden in einer Mischung von 80 ml Äthanol, 70 ml Wasser, 30 ml Aceton und 1,5 ml 1 N HCL gelöst. Vorgang: nach dem Besprühen mit Lösung a wurde die Platte an der Luft getrocknet, dann mit Lösung b besprüht und fünf Minuten in eine mit 25 % Ammoniaklösung beschickte Kammer gestellt.
D 3:	Natriumuranylacetatlösung: [38] 1,0 g Natriumuranylacetat wurde in 100 ml Wasser gelöst. Vorgang: nach Entfernen des Fließmittels wurde die DC-Platte mit dem Detektionsmittel besprüht, zehn Minuten bei 120° C getrocknet und nach dem Erkalten im UV-Licht bei 254 nm betrachtet.

45) D. Waldi, J. Chromatogr. 18, 417 (1965)

D 4:	Alkalische Kaliumpermanganatlösung: 0,5 g Kaliumpermanganat wurden in 100 ml 1 N Natronlauge gelöst. Nachbehandlung: nach dem Ansprühen wurde die Platte auf 100° C erhitzt und nach dem Abkühlen noch einmal besprüht.
D 5:	Thymollösung: [46] 0,5 g Thymol wurden in 95 ml Äthanol und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Vorgang: nach Entfernung des Fließmittels wurde die Platte mit einer frisch hergestellten Thymollösung besprüht und eine Stunde auf 120-125° C erhitzt.
D 6:	Joddampf, anschließend Pyrroldampf: [47] Vorgang: der Boden einer DC-Kammer wurde mit Jodkristallen bedeckt. Nach Kammersättigung wurde die entwickelte DC-Platte mit abgeschabtem unteren Rand etwa 10 Minuten hineingestellt. Anschließend wurde sie sofort in eine mit Pyrroldämpfen gesättigte DC-Kammer überführt und 10 Minuten dort belassen.
D 7:	Bleitetraacetatlösung: [48] 3,0 g Mennige wurden in 100 ml Eisessig gelöst.
D 8:	Chlor-Pyrazolon-Cyanid: [49] Chlorierung: die Platte wurde etwa 2-3 Min. in eine DC-Kammer mit Chloratmosphäre (aus Kaliumpermanganat und Salzsäure (25 %)) eingestellt. Danach wurde die

46) M.S.J. Dallas und M.F. Stewart, Analyst (London) 92, 634-38 (1967)
47) R.A. Egli, Z. Anal. Chem. 255, 208 (1971)
48) J. Wright, Chem. Ind. (London), 1125 (1963)
49) Privatmitteilung von G. Bohnstedt, Inst. f. Organ. Chemie, Universität des Saarlandes

	Platte im Trockenschrank auf 100° C erhitzt, um den Überschuß an Chlor zu entfernen. Lösung a: 0,2 M 1-Phenyl-3-methylpyrazolon-(5)-Lösung in Pyridin Lösung b: 1 N Kaliumcyanidlösung Sprühlösung: gleiche Volumina von a und b wurden gemischt. Vorgang: Sobald der Überschuß an Chlor entfernt war, wurde die Platte bis zur beginnenden Transparenz besprüht.
D 9:	Joddampf: Das Chromatogramm wurde in eine DC-Kammer gebracht, auf dessen Boden sich Jodkristalle befanden. Durch leichtes Erwärmen des Gefäßes kann die Entwicklung der Joddämpfe beschleunigt werden.
D 10:	Chromschwefelsäure: Sprühlösung: 5,0 g Kaliumdichromat wurden in 100 ml Schwefelsäure (40 %) gelöst. Vorgang: nach dem Besprühen wurde die Platte auf 150° C erhitzt.
D 11:	Ehrlich's Reagenz: 2prozentige Lösung von 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 20prozentiger Salzsäure.
D 12:	Rhodamin B-Lösung: [50] Sprühlösung a: 0,05 g Rhodamin B wurden in 100 ml Wasser gelöst. Sprühlösung b: 10 N Kaliumhydroxidlösung Vorgang: die Platte wurde mit Sprühlösung a und anschließend reichlich mit Sprühlösung b behandelt.

50) H.P. Kaufmann und Z. Markus, Fette, Seifen, Anstrichm. 62, 1014 (1960)

D 13:	Jodplateat: 3,0 ml 10prozentige Lösung von Hexachloroplatin-(IV)-säure und 100 ml 6prozentige wässrige Lösung von Kaliumjodid wurden mit Wasser auf 200 ml ergänzt.
D 14:	UV-Lampe, anregende Wellenlänge 254 nm und 350 nm
D 15:	Bromthymolblau-Lösung: [51] 0,04 g Bromthymolblau wurden in 100 ml 0,01 N Natronlauge gelöst.
D 16:	Joddampf, anschließend wurde, solange die Flecke noch sichtbar waren, zur Fixierung mit einer 0,5prozentigen Lösung von Benzidin in absolutem Äthanol besprüht.
D 17:	2',7'-Dichlorfluorescein-Lösung: [52] 0,2 g 2',7'-Dichlorfluorescein wurden in Äthanol gelöst.

6.7. Ergebnisse der dünnschichtchromatographischen Untersuchungen

Bemerkungen zu hRf-Werten, Fließmitteln und Detektionsmitteln.

Die hRf-Werte von Substanzen, die im Dünnschichtchromatogramm tailing zeigten, beziehen sich auf den Mittelpunkt der Substanzzone, die die größte Konzentration aufweist. Wird in den Tabellen nur tailing angegeben, so konnte für die entsprechende Substanz

51) H. Jatzkewitz und E. Mehl, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 320, 251 (1960)
52) P.J. Dumphy, K.J. Whittle, and J.F. Pennock, Chem. Ind. (London), 1217 (1965)

kein hRf-Wert ermittelt werden, weil die Substanzzone sich vom Startpunkt bis zur Fließmittelfront erstreckte.

Substanzen uneinheitlicher Zusammensetzung wie Cremophor EL®, Span 65®, Span 80®, und Tween 20®, Tween 60®, Tween 80®, zeigten je nach Fließmittel einen Fleck oder ließen sich in mehrere Substanzzonen auftrennen, teilweise mit starkem tailing.

Die Polyäthylenglykole bildeten meistens längliche Flecke. Bei Anwendung des Fließmittels F 6 gelang es, das tailing durch Borsäurezusatz aufzuheben; alle Substanzen erschienen dann als kleine runde Flecke.

Mit Detektionsmittel D 1 konnten alle Substanzen sichtbar gemacht werden. D 4 war ebenfalls für alle Substanzen mit Ausnahme von Glykoldiäthyläther anwendbar. Mit D 3 ließen sich Glykole, Glykoläther und -ester außer Glykoldiacetat und Triacetin® nachweisen. Die Tenside Cremophor EL®, Span 65®, Span 80®, Tween 20®, Tween 60® und Tween 80® zeigten mit diesem Detektionsmittel keine Fluoreszenzlöschung. Es mußte besonders beachtet werden, daß das Fließmittel nach der Entwicklung vollständig von der Platte entfernt wurde, da dieses ebenfalls fluoreszenzlöschend wirkte.

Bleitetraacetat oxidiert Glykole mit benachbarten Hydroxylgruppen. Glykolester oder -äther, die nur noch eine freie OH-Gruppe besitzen, reagieren nicht. Beim Besprühen der im Fließmittel F 4 hergestellten Chromatogramme der als Glykolmonoacetat deklarierten Substanz mit Bleitetraacetatlösung D 7 entstand ein weißer Fleck, der für das Vorliegen einer Verunreinigung sprach, da Glykolmonoacetat nicht mit dem Detektionsmittel reagiert. Wie ich später fand, lag tatsächlich Glykol als Verunreinigung vor.

Der Versuch einer Trennung der Fettsäuregemische auf Sorbens S 8 mit Fließmittel F 14 und F 15 und Detektionsmittel D 17 führte zu keinem befriedigenden Ergebnis, dagegen gelang auf Sorbens S 7 eine Auftrennung der Gemische in die einzelnen Fettsäuren. Die Detektion wurde mit D 12, D 15 und D 16 durchgeführt.

Tabelle 5 Dünnschichtchromatographische Untersuchung der Fettsäuregemische

Sorbens	Fließmittel	Laufzeit	Detektion
S 7	F 12	120 Min.	D 15: dunkelgelbe Flecke auf hellgelbem Grund
S 7	F 13	120 Min.	D 12: weiße Flecke auf rosa Grund D 16: nach Fixierung: blaue Flecke auf weißem Grund
S 8	F 14	100 Min.	D 17: im UV-Licht bei 350 nm grün-gelb fluoreszierende Flecke
S 8	F 15	50 Min.	

6.7.1. hRf-Werte von Glykolen und ähnlichen Stoffen

Tabelle 6

Sorbens:	S 1	S 2
Fließmittel:	F 7	F 7
Detektion:	D 1	D 1
Entwicklungszeit:	80 Min.	30 Min.
	weiße Flecke auf braun-violettem Grund	weiße Flecke auf rosa-violettem Grund
Substanz	hRf	hRf
Äthylenglykolmonoäthyläther	-	62
Äthylenglykolmonobutyläther	57	71
1,2,4-Butantriol	18	30
1,3-Butylenglykol	42	51
Cremophor EL®	tailing Start bis 2/3 Höhe	tailing Start bis Front
Diäthylenglykol	27	32
Diäthylenglykoldimethyläther	55	69
Diäthylenglykolmonoäthyläther	49	61
Glycerin	14	28
Glykofural	42	47
Glykoldiacetat	60	79
Glykoldiäthyläther	-	-
Glykolmonoacetat	20, 53, 62	32, 66, 78
Glykolmonopropyläther	55	67
Polyäthylenglykol 200+)	17	15

Substanz	hRf	hRf
Polyäthylenglykol 300+)	15	13
Polyäthylenglykol 400+)	14	9
Polyäthylenglykol 600+)	14	9
Propylenglykol	40	50
Span 65®	84	83
Span 80®	57, 75	63, 73, 81
Triacetin®	62	78
Triäthylenglykol	25	28
Tween 20®	57, 75	63, 73, 81
Tween 60®	10	7 tailing
Tween 80®	8	7 tailing

+) vor dem Ansprühen im UV-Licht 254 nm sichtbar, hellgrüne Flecke

Tabelle 7

Sorbens:	S 1	S 2
Fließmittel:	F 3	F 3
Detektion:	D 1	D 1
Entwicklungszeit:	107 Min.	40 Min.
	weiße Flecke auf braun-violettem Grund	weiße Flecke auf rosa-violettem Grund
Substanz	hRf	hRf
Äthylenglykolmonoäthyläther	49	63
Äthylenglykolmonobutyläther	53	71
1,2,4-Butantriol	12	17
1,3-Butylenglykol	33	41
Cremophor EL®	tailing Start bis 2/3 Höhe	tailing Start bis Front
Diäthylenglykol	25	35
Diäthylenglykoldimethyläther	55	74
Diäthylenglykolmonoäthyläther	49	66
Glycerin	7	15
Glykofural	45	59
Glykoldiacetat	60	79
Glykoldiäthyläther	60	80
Glykolmonoacetat	19, 48, 62	30, 64, 80
Glykolmonopropyläther	49	70
Polyäthylenglykol 200+)	23	16
Polyäthylenglykol 300+)	18	13
Polyäthylenglykol 400+)	14	13

Substanz	hRf	hRf
Polyäthylenglykol 600+)	12	13
Propylenglykol	28	39
Span 65 ®	75	79
Span 80 ®	65, 74	53, 71, 80
Triacetin ®	59	79
Triäthylenglykol	27	31
Tween 20 ®	65, 74	53, 71, 80
Tween 60 ®	5	5
Tween 80 ®	5	5

+) vor dem Ansprühen im UV-Licht 254 nm sichtbar, hellgrüne Flecke

Tabelle 8

Sorbens:	S 1	S 2
Fließmittel:	F 6	F 6
Detektion:	D 1	D 1
Entwicklungszeit:	150 Min.	100 Min.
	weiße Flecke auf braun-violettem Grund	weiße Flecke auf rosa-violettem Grund
Substanz	hRf	hRf
Äthylenglykolmonoäthyläther	-	76
Äthylenglykolmonobutyläther	72	85
1,2,4-Butantriol	55	72
1,3-Butylenglykol	57	72
Cremophor EL®	50, 76	51, 87
Diäthylenglykol	56	66
Diäthylenglykoldimethyläther	66	77
Diäthylenglykolmonoäthyläther	65, 82	74
Glycerin	53	70
Glykofural	61	70
Glykoldiacetat	53	88
Glykoldiäthyläther	-	-
Glykolmonoacetat	55, 67	72, 86
Glykolmonopropyläther	72	83
Polyäthylenglykol 200+)	69	70
Polyäthylenglykol 300+)	67	70

Substanz	hRf	hRf
Polyäthylenglykol 400+)	67	70
Polyäthylenglykol 600+)	64	67
Propylenglykol	58	67
Span 65®	93	97
Span 80®	93	97
Triacetin®	75	91
Triäthylenglykol	55	64
Tween 20®	97	97
Tween 60®	89	89
Tween 80®	89	89

+) vor dem Ansprühen im UV-Licht 254 nm sichtbar, hellgrüne Flecke

Tabelle 9

Sorbens:	S 1	S 2
Fließmittel:	F 5	F 5
Detektion:	D 1	D 1
Entwicklungszeit:	125 Min.	40 Min.
	weiße Flecke auf braun-violettem Grund	weiße Flecke auf rosa-violettem Grund
Substanz	hRf	hRf
Äthylenglykolmonoäthyläther	-	67
Äthylenglykolmonobutyläther	64	73
1,2,4-Butantriol	29	34
1,3-Butylenglykol	47	55
Cremophor EL®	tailing Start bis Plattenmitte	tailing Start bis Plattenmitte
Diäthylenglykol	37	43
Diäthylenglykoldimethyläther	57	68
Diäthylenglykoläthyläther	53	63
Glycerin	23	28
Glykofural	43	49
Glykoldiacetat	61	81
Glykoldiäthyläther	-	-
Glykolmonoacetat	36, 59	46, 79
Glykolmonopropyläther	63	73
Polyäthylenglykol 200+)	26	26
Polyäthylenglykol 300+)	21	20

Substanz	hRf	hRf
Polyäthylenglykol 400+)	16	12
Polyäthylenglykol 600+)	10	6
Propylenglykol	44	55
Span 65®	82	95
Span 80®	65, 75, 80, 86	72, 83, 89, 95
Triacetin®	68	80
Triäthylenglykol	33	35
Tween 20®	65, 75, 80, 86	72, 83, 89, 95
Tween 60®	6 tailing	6 tailing
Tween 80®	6 tailing	6 tailing

+) vor dem Ansprühen im UV-Licht 254 nm sichtbar, hellgrüne Flecke

Tabelle 10

Sorbens:	S 5	S 5
Fließmittel:	F 4	F 1
Detektion:	D 3	D 3
Entwicklungszeit:	40 Min.	20 Min.

Nach dem Ansprühen mit D 3 werden die Substanzen im UV-Licht bei 254 nm als dunkelviolette Flecke auf hellgrün-fluoreszierendem Plattengrund sichtbar

Substanz	hRf	hRf
Äthylenglykolmonoäthyl-äther	66	64
Äthylenglykolmonobutyl-äther	74	71
1,2,4-Butantriol	20	22
1,3-Butylenglykol	50	53
Cremophor EL®	-	-
Diäthylenglykol	34	20
Diäthylenglykoldimethyl-äther	79	66
Diäthylenglykolmonoäthyl-äther	68	59
Glycerin	15	17
Glykofural	62	41, 57
Glykoldiacetat	-	-
Glykoldiäthyläther	79	75
Glykolmonoacetat	35, 73	33, 71
Glykolmonopropyläther	71	68
Polyäthylenglykol 200	26	13
Polyäthylenglykol 300	26	12

Substanz	hRf	hRf
Polyäthylenglykol 400	23	8
Polyäthylenglykol 600	23	8
Propylenglykol	43	50
Span 65 ®	-	-
Span 80 ®	-	-
Triacetin ®	-	-
Triäthylenglykol	29	18
Tween 20 ®	-	-
Tween 60 ®	-	-
Tween 80 ®	-	-

Tabelle 11

Sorbens:	S 2	S 2
Fließmittel:	F 4	F 4
Detektion:	D 7	D 2
Entwicklungszeit:	40 Min.	40 Min.
Plattengrund:	gelb	blau
Substanz	hRf	hRf
Äthylenglykolmonoäthyläther	-	-
Äthylenglykolmonobutyläther	-	-
1,2,4-Butantriol	19 weiß	19 weiß, tailing
1,3-Butylenglykol	-	-
Cremophor EL®	-	-
Diäthylenglykol	-	-
Diäthylenglykoldimethyläther	-	-
Diäthylenglykolmonoäthyläther	-	-
Glycerin	14 weiß	14 gelb
Glykofural	-	-
Glykoldiacetat	-	-
Glykoldiäthyläther	-	-
Glykolmonoacetat	33 weiß	33 weiß
Glykolmonopropyläther	-	-
Polyäthylenglykol 200	-	-
Polyäthylenglykol 300	-	-
Polyäthylenglykol 400	-	-

Substanz	hRf	hRf
Polyäthylenglykol 600	-	-
Propylenglykol	41 weiß	41 weiß
Span 65®	-	-
Span 80®	-	12, 54 weiß
Triacetin®	-	-
Triäthylenglykol	-	-
Tween 20®	-	-
Tween 60®	-	-
Tween 80®	-	-

Tabelle 12

Sorbens:	S 3	S 3
Fließmittel:	F 2	F 4
Detektion:	D 5	D 5
Entwicklungszeit:	30 Min.	40 Min.

gelb fluoreszierende Flecke im UV-Licht 350 nm

Substanz	hRf	hRf
Äthylenglykolmonoäthyl-äther	-	-
Äthylenglykolmonobutyl-äther	-	-
1,2,4-Butantriol	48	65
1,3-Butylenglykol	74	77
Cremophor EL®	6	tailing Start bis Front
Diäthylenglykol	-	-
Diäthylenglykoldimethyl-äther	-	-
Diäthylenglykolmonoäthyl-äther	-	-
Glycerin	-	-
Glykofural	35, 63 tailing	62, 67, 71, 77
Glykoldiacetat	-	-
Glykoldiäthyläther	-	-
Glykolmonoacetat	-	-
Glykolmonopropyläther	-	-
Polyäthylenglykol 200	-	-
Polyäthylenglykol 300	-	-
Polyäthylenglykol 400	-	-

Substanz	hRf	hRf
Polyäthylenglykol 600	-	-
Propylenglykol	70	73
Span 65®	-	-
Span 80®	8, 93	88, 95
Triacetin®	-	-
Triäthylenglykol	-	-
Tween 20®	-	-
Tween 60®	-	-
Tween 80®	5	-

Tabelle 13

Sorbens: S 2
Fließmittel: F 8
Detektion: D 6
Entwicklungszeit: 35 Min.

Substanz	hRf
Äthylenglykolmonoäthyläther	-
Äthylenglykolmonobutyläther	-
1,2,4-Butantriol	11
1,3-Butylenglykol	-
Cremophor EL®	18, 46, tailing bis Fließmittelfront
Diäthylenglykol	25
Diäthylenglykoldimethyläther	-
Diäthylenglykolmonoäthyläther	56
Glycerin	8
Glykofural	19, 26, sehr schwach 42, grau-grünlich
Glykoldiacetat	-
Glykoldiäthyläther	-
Glykolmonoacetat	-
Glykolmonopropyläther	-
Polyäthylenglykol 200	26
Polyäthylenglykol 300	26
Polyäthylenglykol 400	28
Polyäthylenglykol 600	30
Propylenglykol	-
Span 65®	-
Span 80®	42, 54, 61, 69, 78 grau-schwarz

Substanz	hRf
Triacetin®	-
Triäthylenglykol	25
Tween 20®	-
Tween 60®	29, 54, 86
Tween 80®	74, tailing

Tabelle 14

Sorbens: S 4
Fließmittel: F 3
Detektion: D 4
Entwicklungszeit: 50 Min.
gelbe Flecke auf rot-violettem Plattengrund

Substanz	hRf
Äthylenglykolmonoäthyläther	75
Äthylenglykolmonobutyläther	80
1,2,4-Butantriol	57
1,3-Butylenglykol	73
Cremophor EL®	5
Diäthylenglykol	57
Diäthylenglykoldimethyläther	81
Diäthylenglykolmonoäthyläther	71
Glycerin	49
Glykofural	25 tailing, 61
Glykoldiacetat	78
Glykoldiäthyläther	-

Substanz	hRf
Glykolmonoacetat	57, 73
Glykolmonopropyläther	75
Polyäthylenglykol 200	30 tailing
Polyäthylenglykol 300	19 tailing
Polyäthylenglykol 400	13 tailing
Polyäthylenglykol 600	13 tailing
Propylenglykol	50
Span 65®	68
Span 80®	89
Triacetin®	83, 91
Triäthylenglykol	81
Tween 20®	27 tailing
Tween 60®	3
Tween 80®	7

6.7.2. hRf-Werte von Harnstoff und Derivaten, Säureamiden und Pyrrolidonen

Tabelle 15

Sorbens:	S 2	S 2
Fließmittel:	F 10	F 11
Detektion:	D 14	D 1
Entwicklungszeit:	40 Min.	50 Min.
Plattengrund:	grün fluores-zierend	rosa-violett

Substanz	hRf	hRf
Acetamid	23 braun-violett	-
N-Äthylharnstoff	20 braun-violett	2 weiß
N,N-Diäthylacetamid	57 hellgrün fluores-zierend	43 weiß
N,N-Dimethylacetamid	47 hellgrün fluores-zierend	37 schwach gelb

Substanz	hRf	hRf
N,N-Dimethylformamid	47 hellgrün fluoreszierend	39 schwach gelb
Harnstoff	3 braun-violett	-
N-Methylacetamid	38 braun-violett	-
N-Methyl- ∝-pyrrolidon	49 hellgrün fluoreszierend	39 weiß
Polyvinylpyrrolidon	0 braun-violett	4 weiß
Tetramethylharnstoff	73 braun-violett	60 weiß

Tabelle 16

Sorbens: S 6 Fließmittel: F 9 Entwicklungszeit: 20 Min.

Detektion: D 8 rote Flecke, nach wenigen Sekunden in blau übergehend auf weißem Grund

Detektion: D 9 bräunliche Flecke auf weißem Grund

Detektion: D 10 hellgrüne Flecke auf weißem Grund

Substanz	Detektion D 8	Detektion D 9	Detektion D 10	hRf
Acetamid	+	+	-	21
N-Äthylharnstoff	+	+	+	15
N,N-Diäthylacetamid	(+)	+	+	49
N,N-Dimethylacetamid	(+)	+	+	34
N,N-Dimethylformamid	-	+	+	41
Harnstoff	+	+	(+)	6
N-Methylacetamid	+	+	-	36
N-Methyl- α -pyrrolidon	-	+	+	38
Polyvinylpyrrolidon	(+)	+	+	0
Tetramethylharnstoff	-	+	+	64

(+) = sehr schwach

Tabelle 17

Sorbens: S 6 Fließmittel: F 9 Entwicklungszeit: 20 Min.
Detektion: D 11 gelbe Flecke auf weißem Grund
Detektion: D 12 weiße Flecke auf rosa Grund
Detektion: D 13: weiße Flecke auf bräunlichem Grund

Substanz	Detektion D 11	Detektion D 12	Detektion D 13	hRf
Acetamid	-	-	-	-
N-Äthylharnstoff	+	-	-	15
N,N-Diäthylacetamid	-	+	-	49
N,N-Dimethylacetamid	-	+	-	34
N,N-Dimethylformamid	-	-	-	-
Harnstoff	+	-	-	6
N-Methylacetamid	-	-	-	-
N-Methyl-α-pyrrolidon	-	-	-	-
Polyvinylpyrrolidon	-	-	+	0
Tetramethylharnstoff	-	-	-	-

6.7.3. hRf-Werte der unter Kapitel 3.4. und 3.5. aufgeführten Stoffe

Tabelle 18

Sorbens:	S 5	S 2	S 2
Fließmittel:	F 4	F 8	F 4
Detektion:	D 3	D 9	D 4
Entwicklungszeit:	35 Min.	35 Min.	40 Min.
Substanz	**hRf**	**hRf**	**hRf**
Ascorbinsäure	7	11	0
Benzoesäure	29	-	-
Benzoesäureäthylester	70	78	-
Benzoesäurebenzylester	75	84	-
Benzylalkohol	83	-	75
Carboxymethylcellulose	-	-	0
Mannit	-	6	14
Methylcellulose	87	-	80
Nigapin M®	76	69	65
Nipasol M®	77	71	70
Sorbit	-	6	12

6.7.4. hRf-Werte von Ölen und Fettsäuren

Tabelle 19

Sorbens:	S 7	S 7
Fließmittel:	F 12	F 13
Detektion:	D 15	D 15
Entwicklungszeit:	120 Min.	120 Min.
	dunkelgelbe Flecke auf hellgelbem Grund	
Substanz	hRf-Werte	hRf-Werte
Fettsäurefraktion	58	73
nach Verseifung	44	63
von Erdnußöl	29	47
	19	36
	10	23
Fettsäurefraktion	59	73
nach Verseifung	44	63
von Olivenöl	29	47
Fettsäurefraktion	91	93
nach Verseifung	59	73
von Rizinusöl	46	63
Fettsäurefraktion	58	73
nach Verseifung	44	63
von Sesamöl	29	47
Palmitinsäure	44	63
Rizinolsäure	90	90
Stearinsäure	28	47
Ölsäure	44	63
Arachinsäure	19	34
Linolsäure	58	73

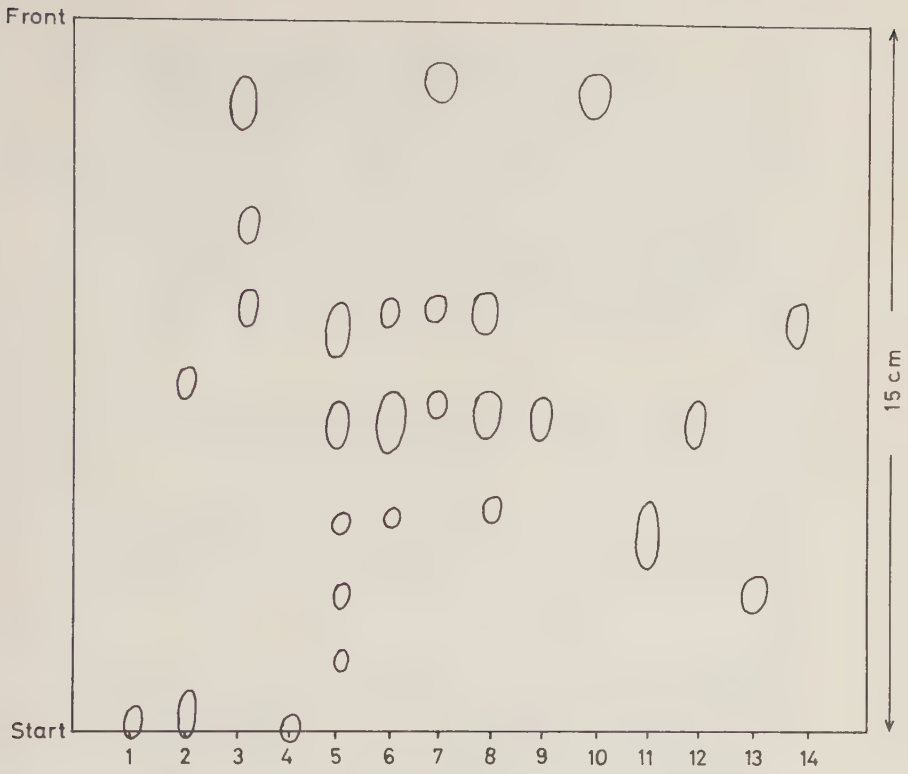


Abb.1 Dünnschichtchromatographische Identifizierung der Öle

Sorbens: S 7, Fließmittel: F 12, Detektion: D 15

1: Erdnußöl
2: Olivenöl
3: Rizinusöl
4: Sesamöl
5: Fettsäurefraktion nach Verseifung von Erdnußöl
6: Fettsäurefraktion nach Verseifung von Olivenöl
7: Fettsäurefraktion nach Verseifung von Rizinusöl
8: Fettsäurefraktion nach Verseifung von Sesamöl
9: Palmitinsäure
10: Rizinolsäure
11: Stearinsäure
12: Ölsäure
13: Arachinsäure
14: Linolsäure

Abb. 1 zeigt, daß Palmitin- und Ölsäure trotz verschiedener Kettenlänge die gleichen hRf-Werte haben. Sie bilden ein sog. "kritisches Paar" und sind im Gemisch ohne weiteres nicht zu trennen. Der Nachweis von Ölsäure gelingt auf Grund der Doppelbindung mit Joddampf.

Erdnußöl enthält als Hauptbestandteile Linol- und Ölsäure, dies zeigte sich auch durch die Größe der Flecke. Zwei kleinere Flecke konnten als Stearinsäure und Arachinsäure identifiziert werden. Der Fleck mit dem hRf-Wert 10 ließ sich nicht identifizieren.

Olivenöl enthält als Hauptkomponente Ölsäure. Diese wurde im Chromatogramm als großer Fleck sichtbar, zwei deutlich kleinere Flecke wurden als Linol- und Stearinsäure identifiziert.

Rizinusöl ließ sich leicht nachweisen durch den hohen Gehalt an Rizinolsäure, die von allen vorliegenden Fettsäuren den größten hRf-Wert besitzt.

Sesamöl enthält nahezu gleiche Mengen Öl- und Linolsäure, daneben ließ sich Stearinsäure nachweisen. Vom Erdnußöl unterscheidet es sich durch das Fehlen von Arachinsäure, vom Olivenöl durch den großen Anteil an Linolsäure.

Seite

7. Massenspektren einiger Substanzen nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung [53] 118

7.1. Glykole [54) 55] 118

7.2. Harnstoffe und Säureamide [56) 57) 58] 125

53) M. Spiteller und G. Spiteller, Massenspektrensammlung von Lösungsmitteln, Verunreinigungen, Säulenbelegmaterialien und einfachen aliphatischen Verbindungen, Springer Verlag Wien - New York, 1973

54) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D.H. Williams, Mass Spektrometry of Organic Compounds Holden-Day, Inc., San Francisco - Cambridge - London - Amsterdam, 1967, Seite 104, 468

55) S. Sasaki, H. Abe, Y. Itagaki und K. Nakanishi, Tetrahedron Lett. 25, 2357-2361 (1967)

56) Ref. 54), Seite 336 und 503

57) J.H. Beynon, R.A. Saunders und A.E. Williams, The Mass Spectra of Organic Molecules Elsevier Publishing Company, Amsterdam - London - New York, 1968, Seite 314

58) G. Spiteller, Massenspektrometische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, GmbH - Weinheim/Bergstr., 1966, Seite 137

7. Massenspektren einiger Substanzen nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung

Zur Identifizierung von Substanzgemischen erschien mir die dünnschichtchromatographische Trennung der Substanzen mit massenspektrometrischer Auswertung als eine geeignete Methode. Ich habe untersucht, ob sich Substanzgemische einiger Hilfsstoffe nach dieser Methode identifizieren lassen. Dazu wurden zwei Gemische hergestellt.

Gemisch I: Propylenglykol, Glykoldiacetat, Äthylenglykolmonobutyläther

Gemisch II: Acetamid, N-Methylacetamid, Harnstoff, N-Äthylharnstoff

7.1.

Arbeitsbedingungen zur dünnschichtchromatographischen Trennung und zum Nachweis der Substanzen im Gemisch I:

Sorbens: S 1 (Kieselgel F_{254} Fertigplatten (Merck))
Fließmittel: F 4 (Äthanol-Chloroform (20:80))
Detektion: D 1 ($KMnO_4/H_2SO_4$)

Zur Reinigung der Trennschichten wurde vor dem Auftragen der Substanzen dreimal mit Aceton p.A. chromatographiert und anschließend 30 Min. bei 105-110° C aktiviert.
Das Gemisch der 1-prozentigen methanolischen Substanzlösung wurde streifenförmig aufgetragen. Da die Glykole im UV-Licht nicht sichtbar sind, wurde nach dem Entwickeln zur Ermittlung der hRf-Werte die eine Hälfte der Platte abgedeckt und die andere Hälfte mit Sprühreagenz behandelt.

hRf-Werte	
Propylenglykol	28
Glykoldiacetat	60
Äthylenglykolmonobutyläther	53

Die entsprechenden Substanzzonen wurden nun auf der nicht-behandelten Plattenhälfte markiert, abgeschabt, getrennt eingesammelt, fein zerrieben, dreimal mit je 10 ml Methanol Uvasol extrahiert, filtriert und am Rotationsverdampfer bis auf etwa 1 ml eingeengt. Die aus diesen Eluaten aufgenommene Massenspektren waren wesentlich besser als direkt aus dem abgeschabten Kieselgel angefertigte Spektren, die trotz Reinigung der Trennschichten noch starke Verunreinigungen aus dem Kieselgel zeigten.

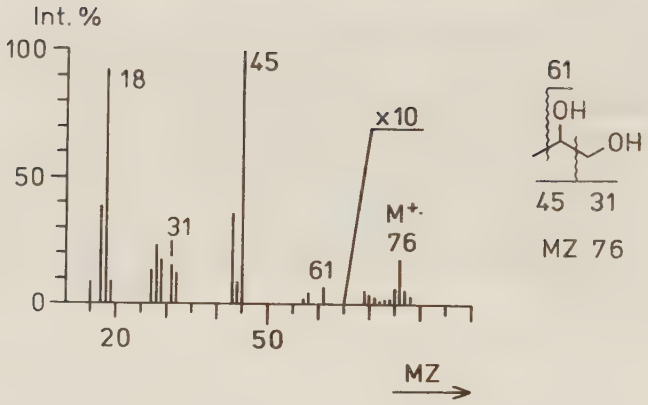


Abb. 2 Massenspektrum von Propylenglykol

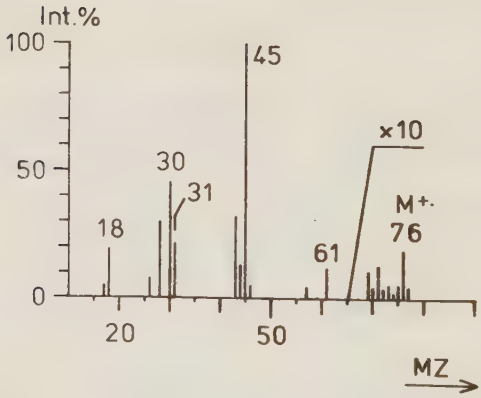


Abb. 3 Massenspektrum von Propylenglykol nach dünnschicht-chromatographischer Trennung und Extraktion

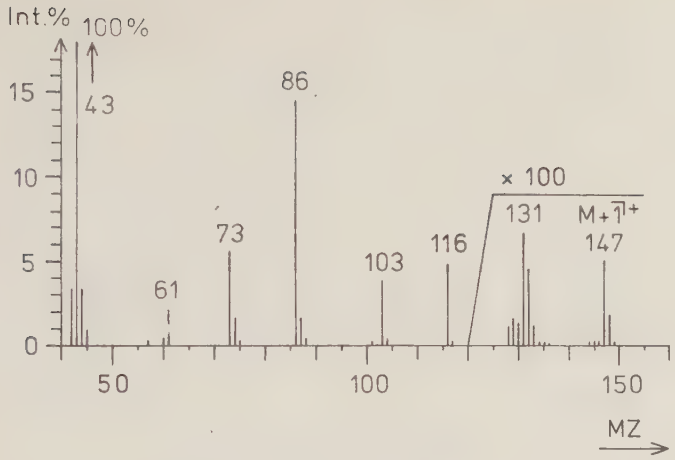


Abb. 4 Massenspektrum von Glykoldiacetat mit kalter Ionenquelle gemessen

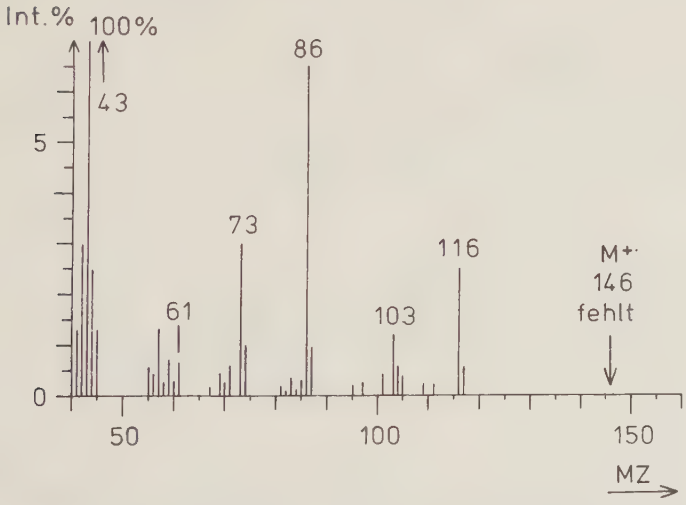
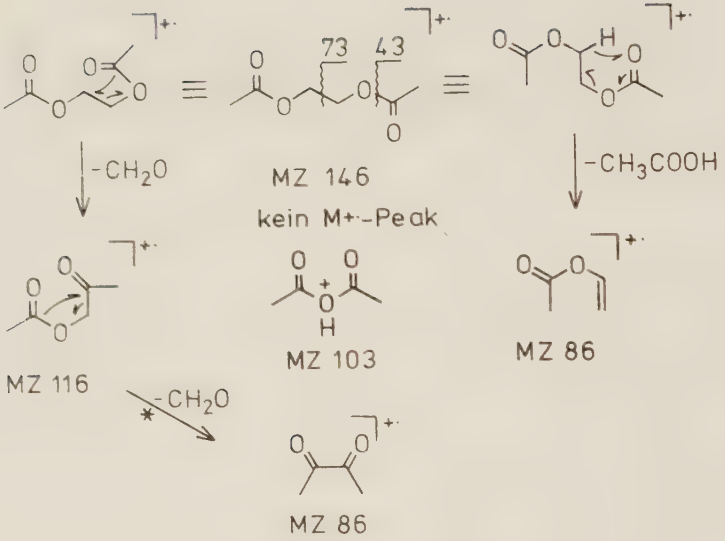


Abb. 5 Massenspektrum von Glykoldiacetat nach dünnschichtchromatographischer Trennung und Extraktion



Schema 1 Abbau von Glykoldiacetat

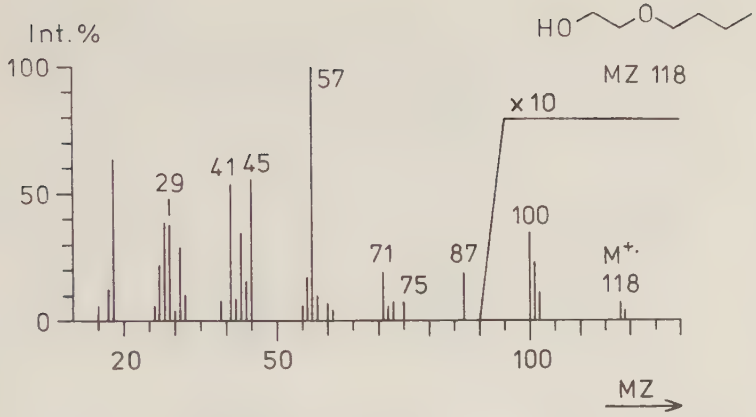


Abb. 6 Massenspektrum von Äthylenglykolmonobutyläther

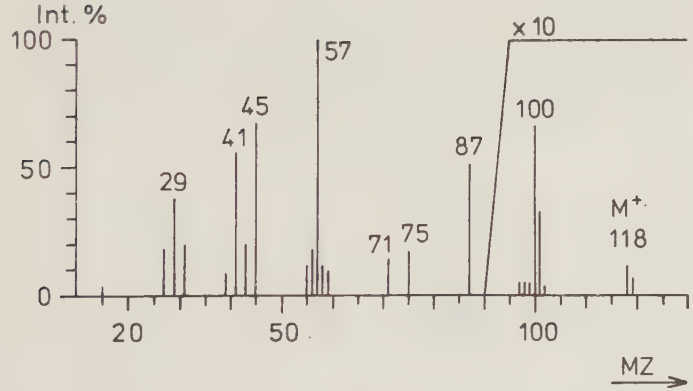
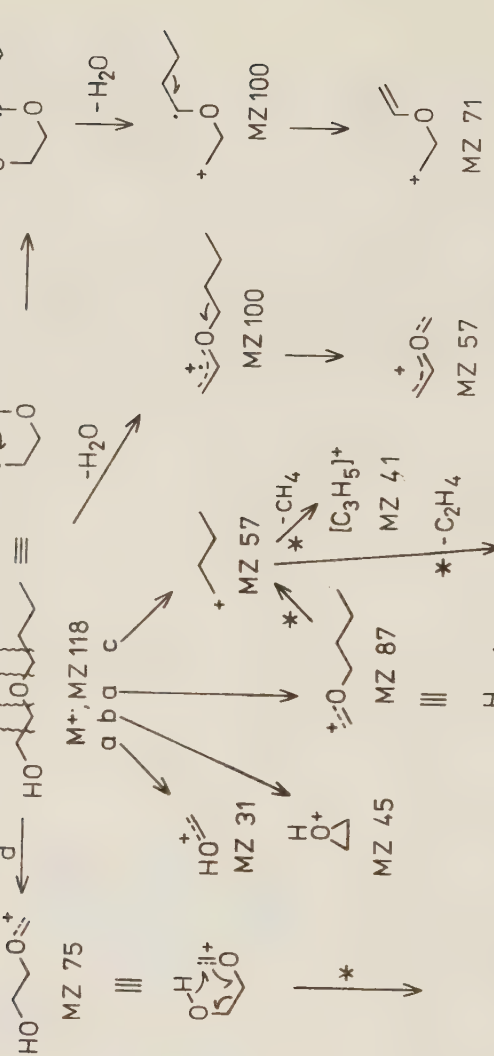


Abb. 7 Massenspektrum von Äthylenglykolmonobutyläther nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung und Extraktion



Schema 2 Abbau von Äthylenglykolmonobutyläther

7.2.

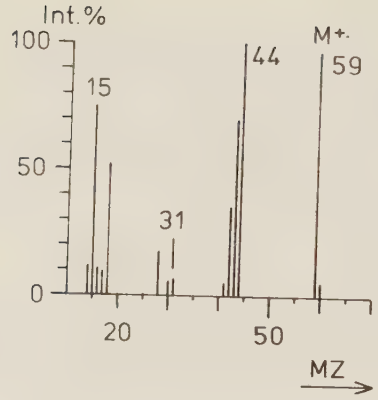
Arbeitsbedingungen zur dünnschichtchromatographischen Trennung und zum Nachweis der Substanzen im Gemisch II:

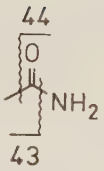
Sorbens: S 1 (Kieselgel F_{254} Fertigplatten (Merck))
Fließmittel: F 9 (Benzol-Aceton (20:80))
Detektion: D 8 (Chlor-Pyrazolon-Cyanid-Reag.)

Die Vorbereitung der Trennschichten und das Auftragen der Substanzen erfolgte wie bei den Glykolen. Zur Ermittlung der Substanzzonen wurde eine Hälfte der Platte nach dem Entwickeln und Trocknen abgetrennt, da das verwendete Detektionsmittel ein vorheriges Einstellen in eine Chloratmosphäre erforderte.

	hRf-Werte
Acetamid	26
N-Methylacetamid	33
Harnstoff	8
N-Äthylharnstoff	19

Nach dem Anfärben der getrennten Substanzen wurden die entsprechenden Substanzzonen der nichtbehandelten Plattenhälfte abgeschabt. Die Aufbereitung der so erhaltenen Kieselgelfraktionen zur Aufnahme der Massenspektren erfolgte wie bei den Glykolen.





MZ 59

Abb. 8 Massenspektrum von Acetamid

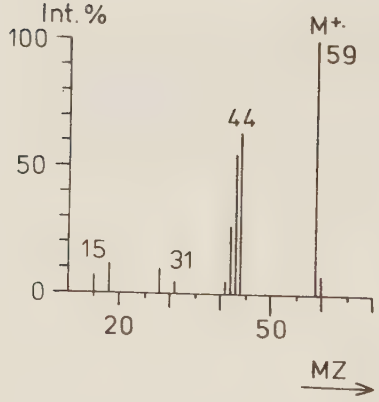


Abb. 9 Massenspektrum von Acetamid nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung und Extraktion

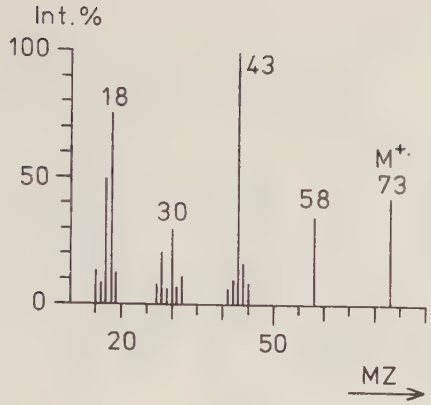


Abb. 10 Massenspektrum von N-Methylacetamid

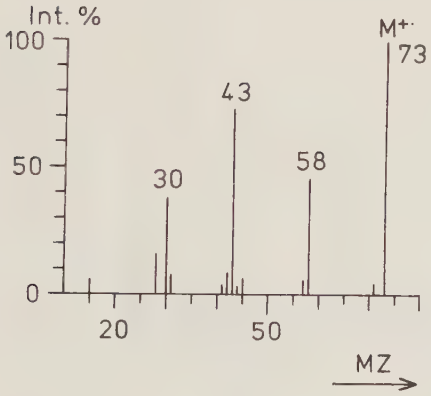


Abb. 11 Massenspektrum von N-Methylacetamid nach dünnschicht-chromatographischer Auftrennung und Extraktion

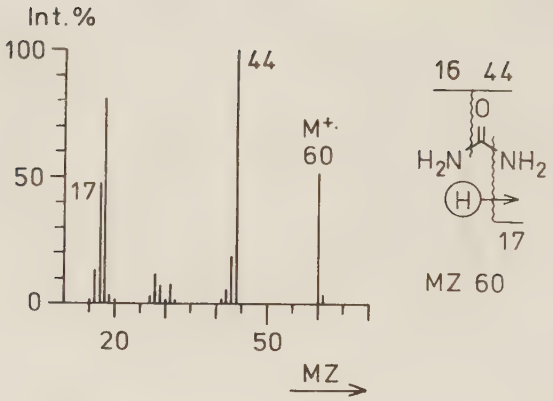


Abb. 12 Massenspektrum von Harnstoff

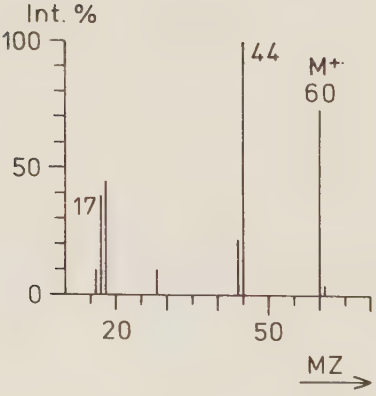


Abb. 13 Massenspektrum von Harnstoff nach dünnschicht-chromatographischer Trennung und Extraktion

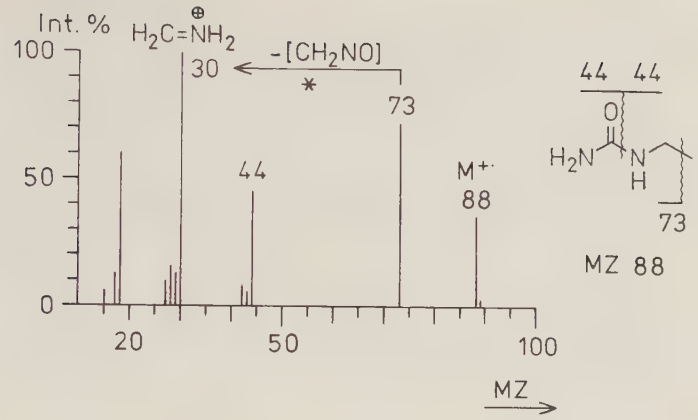


Abb. 14 Massenspektrum von N-Äthylharnstoff

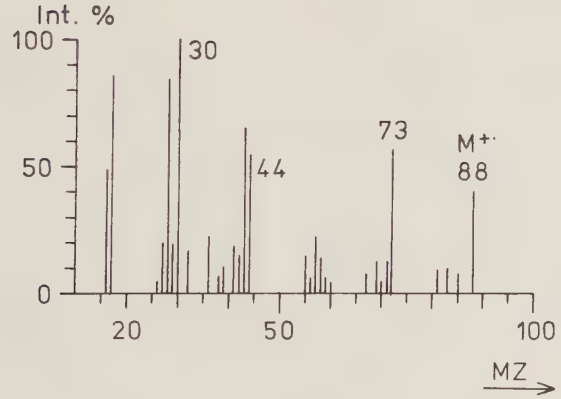


Abb. 15 Massenspektrum von N-Äthylharnstoff nach dünnschicht-chromatographischer Trennung und Extraktion

		Seite
8.	Gaschromatographie	131
8.1.	Gaschromatogramme	131
8.1.1.	Glykole	131
8.1.2.	Säureamide, N-Methyl-α-pyrrolidon, Tetramethylharnstoff	133
8.2.	Gaschromatographie nach chemischer Umsetzung	135
8.2.1.	Fettsäuremethylester	135
8.2.2.	Silyläther	141

8. Gaschromatographie

Da man mit der gaschromatographischen Methode kleine Substanzmengen in Gemischen nachweisen und quantitativ auswerten kann, erschien mir dieses Verfahren zur Analyse der Hilfsstoffe in Injektionslösungen besonders geeignet. Es war zu erwarten, daß eine größere Zahl der ausgesuchten Hilfsstoffe genügend flüchtig war, um sie gaschromatographisch abtrennen zu können. Weniger leicht verdampfbare Substanzen sollten durch Darstellung ihrer Silyl-Derivate bei Glykolen oder der Methylester bei fetten Ölen in eine besser verdampfbare Form überführt werden.
Schließlich versuchte ich, einen Gaschromatographen zu verwenden, der mit einem Massenspektrometer gekoppelt war.

8.1. Gaschromatogramme

8.1.1. Glykole

Arbeitsbedingungen:

Säule:	6 ft. x 1/8 inch, 10 % Polypropylenglykol auf Chromosorb G (AW-DMCS), 80-100 mesh
Säulentemperatur:	110°C isotherm
Einspritzblock:	190°C Detektor: 200°C
Bereich:	10^2 Dämpfung: 16
Papiervorschub:	0,25 inch/Min.
Probenmenge:	1 µl einer Mischung der 1-proz. Glykollösungen in Äthanol

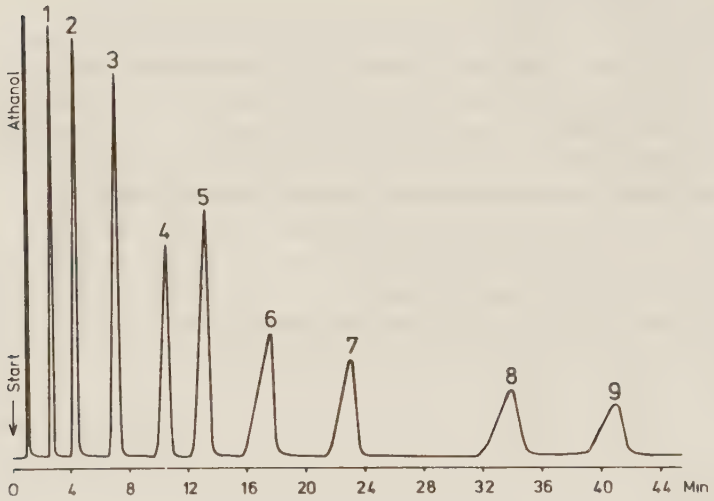


Abb. 16 Gaschromatogramm von Glykolen

1: Glykoldiäthyläther
2: Äthylenglykolmonoäthyläther
3: Glykolmonopropyläther
4: Diäthylenglykoldimethyläther
5: Äthylenglykolmonobutyläther
6: Propylenglykol
7: Glykoldiacetat
8: Diäthylenglykolmonoäthyläther
9: 1,3-Butylenglykol

Tabelle 20 Retentionswerte T_R der Glykole

Substanz	1	2	3	4	5	6	7	8	9
T_R (in Min.)	1,6	3,2	6	9,5	12	16,5	21,8	32,8	39,9

8.1.2. Säureamide, N-Methyl-α-pyrrolidon, Tetramethylharnstoff

Arbeitsbedingungen:

Säule: 6 ft. x 1/8 inch, 4 % Carbowax + 5 % KOH auf Diatoport S, 80-100 mesh

Säulentemperatur: 70-120°C, nach dem Einspritzen 10 Min. isotherm, dann programmiert mit einer Rate von 4°C/Min.

Einspritzblock: 190°C Detektor: 200°C

Bereich: 10^2 Dämpfung: 16

Papiervorschub: 0,25 inch/Min.

Probenmenge: 1 µl einer Mischung der 1-proz. Substanzlösungen in Äthanol

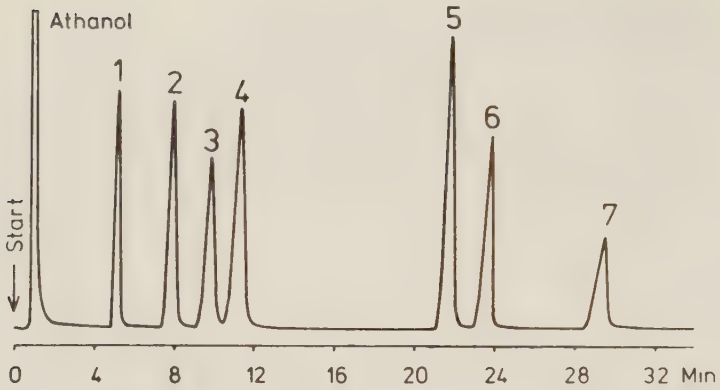


Abb. 17 Gaschromatogramm von Säureamiden, N-Methyl-α-pyrrolidon und Tetramethylharnstoff

1: N,N-Dimethylformamid
2: N,N-Dimethylacetamid
3: Tetramethylharnstoff
4: N,N-Diäthylacetamid
5: N-Methylacetamid
6: N-Methyl-α-pyrrolidon
7: Acetamid

Tabelle 21 Retentionswerte T_R

Substanz	1	2	3	4	5	6	7
T_R (in Min.)	4,2	7	8,8	10,3	20,7	22,7	28,5

8.2. Gaschromatographie nach chemischer Umsetzung

8.2.1. Fettsäuremethylester

Fettsäuren lassen sich in Form ihrer Methylester besser gaschromatographisch analysieren als in Form der in den Ölen vorliegenden Glyceride. Durch Umesterung der Glyceride mit Natriummethylat und Methanol nach der von Hadorn und Zürcher [59] beschriebenen Methode wurden die Fettsäuremethylester hergestellt.

Reagenzien:

1-proz. Natriummethylat-Lösung, hergestellt durch Auflösen von 1,0 g Natrium in 100 ml Methanol p.A. Ionenaustauscher Dowex 50W x 8 20-50 mesh, Ionenform H. 10,0 g Dowex wurden in einem Chromatographierohr mit 20 ml Ameisensäuremethylester versetzt. Die Flüssigkeit ließ man abtropfen. Anschließend wurde das Dowex in dünner Schicht ausgebreitet einen Tag stehengelassen und dann einige Tage im Exsiccator über einer gesättigten Kochsalzlösung aufbewahrt. Kurz vor Gebrauch wurden 5,0 g in einem gut verschlossenen Gefäß mit 0,75 ml Ameisensäuremethylester geschüttelt.

Im Gaschromatogramm störte der Ameisensäuremethylester nicht, da er die gleiche Retentionszeit wie der als Lösungsmittel verwendete Tetrachlorkohlenstoff besaß.

---

59) H. Hadorn und K. Zürcher, Deut. Lebensm. Rundsch. 66, 77-87 (1970)

Ca. 500 mg Öl wurden in 1 ml Heptan Uvasol gelöst und nach Zugabe von 0,4 ml 1-proz. Natriummethylatlösung während 20 Min. unter Ausschluß von Feuchtigkeit am Rückflußkühler gekocht. Anschließend wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und zur Neutralisation ca. 2 Min. mit 0,4 g des vorbehandelten Dowex Ionenaustauscher geschüttelt. Nach 5 Min. wurde die überstehende Esterlösung abgegossen und das restliche Methanol durch Zugabe von getrocknetem Calciumchlorid entfernt. Die klare Lösung wurde mit Tetrachlorkohlenstoff verdünnt und in den Gaschromatographen eingespritzt.

Als Vergleichssubstanzen wurden Fettsäuremethylester verwendet, die nach der Vorschrift von Schlenk und Gellermann [60] durch Veresterung der freien Säuren mit Diazomethan gewonnen wurden.

Arbeitsbedingungen:

Säule:	6 ft x 1/8 inch, 10 % Diäthylenglykol-succinat-H.P. auf Chromosorb W (AW-DMCS) 80-100 mesh	
Säulentemperatur:	80-220°C	Rate 6°C/Min.
Einspritzblock:	260°C	Detektor: 285°C
Bereich:	10^2	Dämpfung: 32
Papiervorschub:	0,25 inch/Min.	
Probenmenge:	0,2 µl	

60) H. Schlenk und J.L. Gellermann, Anal. Chem. 32, 1412 (1960)

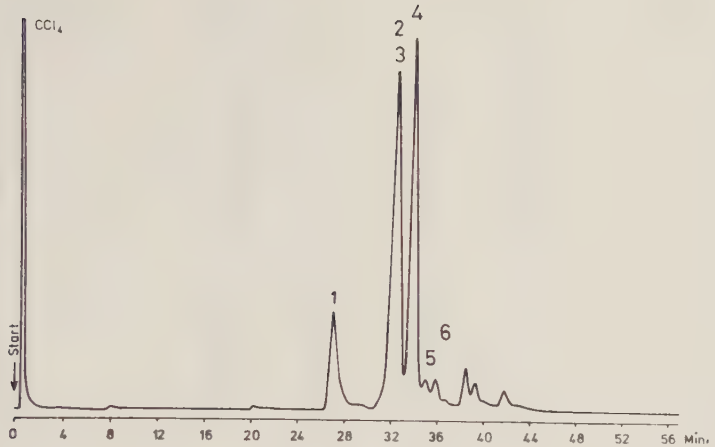


Abb. 18 Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester von Erdnußöl

1: Palmitinsäuremethylester
2: Ölsäuremethylester
3: Stearinsäuremethylester
4: Linolsäuremethylester
5: Linolensäuremethylester
6: Arachinsäuremethylester

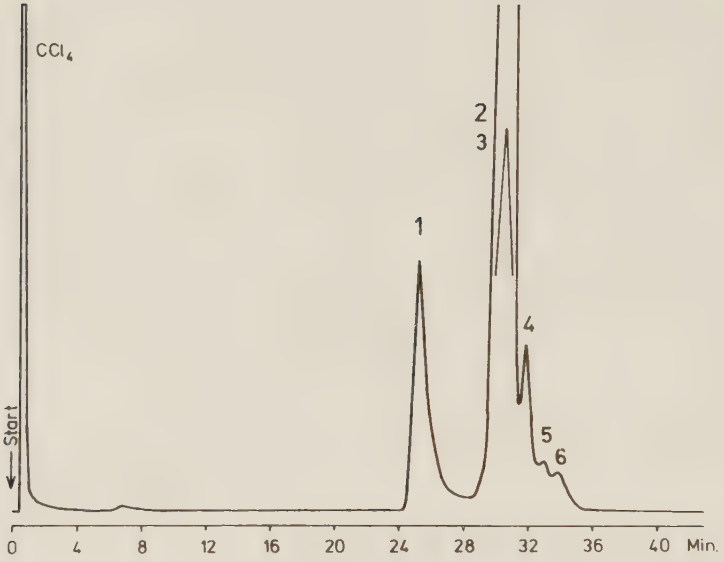


Abb. 19 Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester von Olivenöl

1: Palmitinsäuremethylester
2: Stearinsäuremethylester
3: Ölsäuremethylester (Dämpfung auf 128 umgeschaltet)
4: Linolsäuremethylester
5: Linolensäuremethylester
6: Arachinsäuremethylester

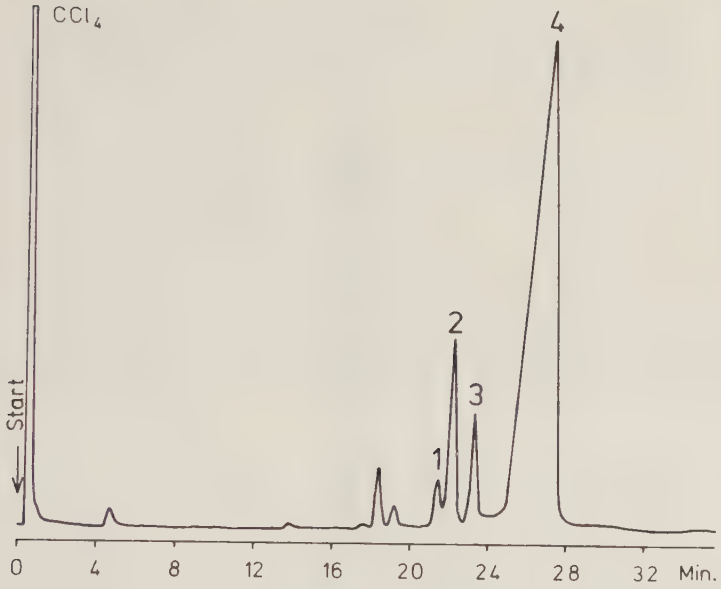


Abb. 20 Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester von Rizinusöl

1: Stearinsäuremethylester
2: Ölsäuremethylester
3: Linolsäuremethylester
4: Rizinolsäuremethylester

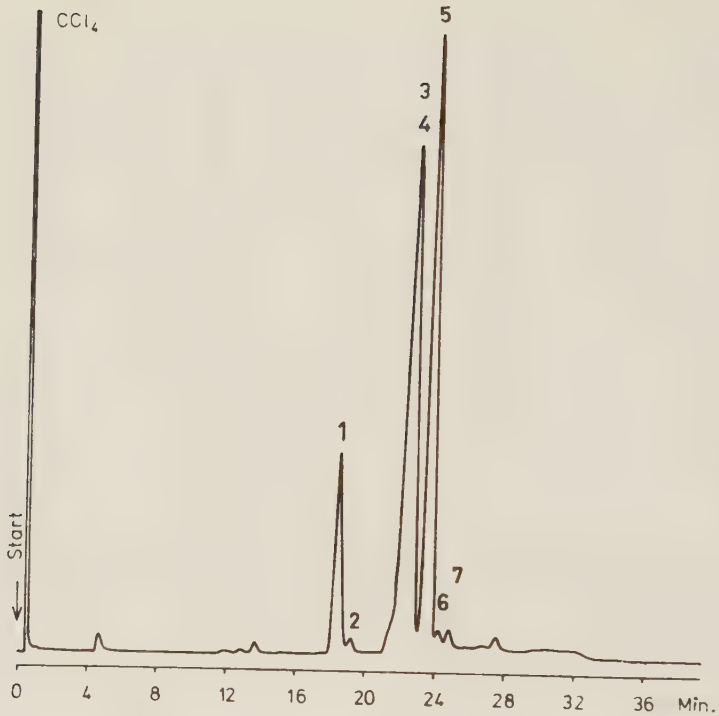


Abb. 21 Gaschromatogramm der Fettsäuremethylester von Sesamöl

1: Palmitinsäuremethylester
2: Palmitoleinsäuremethylester
3: Stearinsäuremethylester
4: Ölsäuremethylester
5: Linolsäuremethylester
6: Linolensäuremethylester
7: Arachinsäuremethylester

8.2.2. Silyläther

Bei schwerflüchtigen Hydroxylverbindungen, die nicht oder nur unter extremen Bedingungen gaschromatographisch analysiert werden können, hat sich die Umsetzung zu Trimethylsilylderivaten bewährt.
Als Silylierungsmittel werden meist Trimethylchlorsilan, N-Trimethylsilyl-acetamid, N,N-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid und Hexamethyldisilazan entweder einzeln oder als Silylierungsgemisch verwendet [61) 62) 63)].
Silylierungen mit N-Trimethylsilyl-acetamid oder N,N-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid haben sich als vorteilhaft erwiesen, da als Nebenprodukt nur das neutral reagierende Acetamid entsteht [64)]. Bei den Umsetzungen muß der Zutritt von Luftfeuchtigkeit wegen der Hydrolyseempfindlichkeit der Silylverbindungen vermieden werden.

Es wurden einige schwer verdampfbare (1,2,4-Butantriol, Triäthylenglykol, Diäthylenglykol), sowie einige leichter verdampfbare Glykole (1,3-Butylenglykol, Glykolmonopropyläther, Diäthylenglykolmonoäthyläther, Äthylenglykolmonoäthyläther, Propylenglykol, Glykolmonoacetat) zu Silyläthern umgesetzt, um festzustellen, ob sich ein Gemisch der Äther gaschromatographisch auftrennen läßt.
Die Darstellung der Silyläther erfolgte nach der von L. Birkhofer, A. Ritter und F. Bentz [64)] beschriebenen Methode. 10 mMol Glykol wurden mit der berechneten Menge N,N-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid einige Min. bei Raumtemperatur geschüttelt, wobei Erwärmung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Acetamid abfiltriert und die Silyläther im Vakuum destilliert.

---

61) G. Kresze und F. Schäuffelhut, Z. Anal. Chem. 229, 401-406 (1967)
62) L.Birkhofer, A. Ritter, Angew. Chem. 77, 414-426 (1965)
63) A.E. Pierce, Silylation of Organic Compounds, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois 1968, S. 72-75
64) L. Birkhofer, A. Ritter und F. Bentz, Chem. Ber. 97, 2196-2201 (1964)

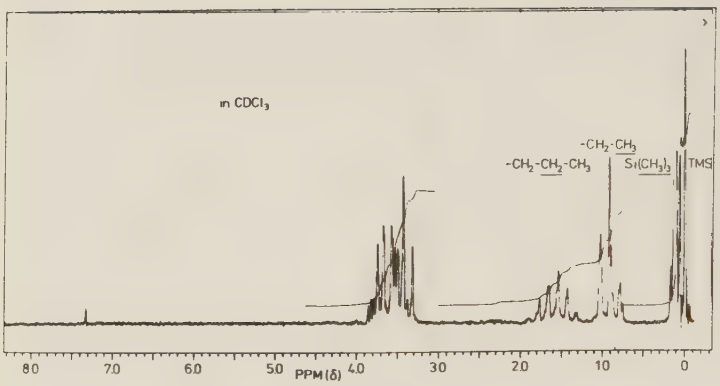


Abb. 22 NMR-Spektrum von 1-Propoxy-2-(trimethylsiloxy)-äthan

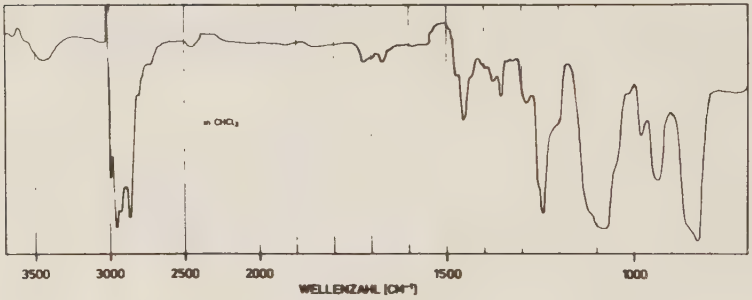


Abb. 23 IR-Spektrum von 1-Propoxy-2-(trimethylsiloxy)-äthan

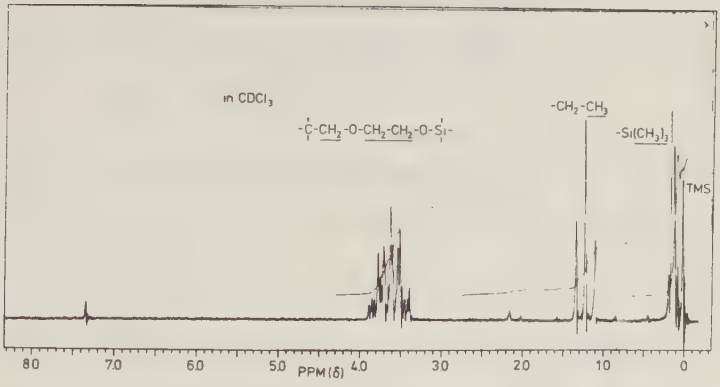


Abb. 24 NMR-Spektrum von 1-Äthoxy-2-(trimethylsiloxy)-äthan

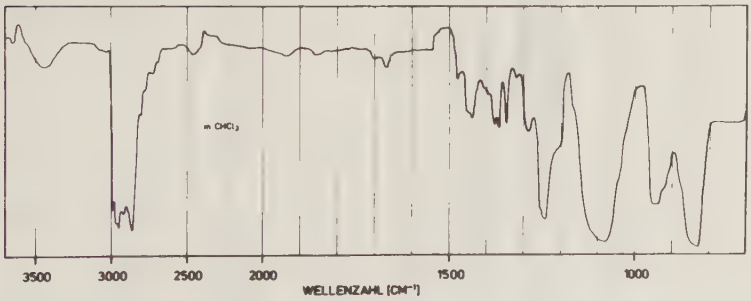


Abb. 25 IR-Spektrum von 1-Äthoxy-2-(trimethylsiloxy)-äthan

Von den Destillaten wurden 1-proz. Lösungen in Tetrachlorkohlenstoff Uvasol hergestellt. Ein Gemisch dieser Lösungen wurde gaschromatographisch untersucht.

Arbeitsbedingungen:

Säule:	6 ft x 1/8 inch, UC-W 98, 80-100 mesh
Säulentemperatur:	70-200°C, Rate 4°C/Min.
Einspritzblock:	250°C Detektor: 250°C
Bereich:	10^2 Dämpfung: 8
Papiervorschub:	0,25 inch/Min.
Probenmenge	3 µl des Gemisches der 1-proz. Silyläther-Lösungen

Abb. 26 Gaschromatogramm der Silyläther

1: 1-Äthoxy-2-(trimethylsiloxy)-äthan $C_7H_{18}O_2Si$

2: 1-Propoxy-2-(trimethylsiloxy)-äthan $C_8H_{20}O_2Si$

3: 1-Acetoxy-2-(trimethylsiloxy)-äthan $C_7H_{16}O_3Si$

4: 1,2-Bis-(trimethylsiloxy)-propan $C_9H_{24}O_2Si_2$

5: 1-Butoxy-2-(trimethylsiloxy)-äthan $C_9H_{22}O_2Si$

6: 1,3-Bis-(trimethylsiloxy)-n-butan $C_{10}H_{26}O_2Si_2$

7: Diäthylenglykol-äthyl-(trimethylsilyl)-äther $C_9H_{22}O_3Si$

8: Diäthylenglykol-bis-(trimethylsilyl)-äther $C_{10}H_{26}O_3Si_2$

9: 1,4-Bis-(trimethylsiloxy)-n-butan-2-ol $C_{10}H_{26}O_3Si_2$

10: Triäthylenglykol-(trimethylsilyl)-äther $C_9H_{22}O_4Si$

11: 1,2,4-Tris-(trimethylsiloxy)-n-butan $C_{13}H_{34}O_3Si_3$

12: Triäthylenglykol-bis-(trimethylsilyl)-äther $C_{12}H_{30}O_4Si_2$

Tabelle 22 Retentionswerte T_R der Silyläther

Substanz	1	2	3	4	5	6	7
T_R (in Min.)	4	6,5	7	7,7	9,7	10,5	13

Substanz	8	9	10	11	12
T_R (in Min.)	16,2	17,8	20	21,2	25,2

Aus 1,2,4-Butantriol und Triäthylenglykol wurden je zwei Silyläther gebildet (9 und 11, bzw. 10 und 12 im Gaschromatogramm), die mit einem Gaschromatographen, der mit einem Massenspektrometer gekoppelt war, identifiziert wurden (Kapitel 9.2).

9. Massenspektrometrie nach gaschromatographischer Auftrennung

9.1. Analyse von "Glykolmonoacetat"

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung der von drei verschiedenen Firmen gelieferten Glykolmonoacetate zeigte, daß diese Produkte nicht einheitlich waren. Auch den NMR-Spektren nach konnte nicht reines Glykolmonoacetat vorliegen.

Wie Abb. 27 zeigt, sind in einem solchen Spektrum außer zwei dicht beieinander liegenden Singuletts für die Methylprotonen der Acetylgruppen bei 2,10 ppm Singuletts bei 2,62 ppm (OH; austauschbar), 3,72 und 4,28 ppm (weitere $-OCH_2$-Gruppen), sowie die für die nicht äquivalenten Methylenprotonen des Glykolmonoacetats zu erwartenden Multipletts bei 4,13-4,3 ppm (Ester der $-CH_2$-Gruppe) und 3,7-3,95 ppm (alkoholische $-CH_2$-Gruppe) zu sehen.

Wie ein Vergleich mit den Spektren von Äthylenglykol (Abb. 28), Glykoldiacetat (Abb. 29) und eines Gemisches der beiden Substanzen (Abb. 30) zeigt, sind die im Handel als Glykolmonoacetat angebotenen Produkte offensichtlich verunreinigt mit Glykoldiacetat und dem für parenterale Anwendung zu toxischen Äthylenglykol [65].

---

65) K.G. Bergner und H. Sperlich, Z. Lebensm. Unters. Forsch 97, 253 (1953)

Glykoldiacetat ließ sich aus der Chloroform-Lösung des Gemisches durch Ausschütteln der hydrophileren Substanzen Äthylenglykol und Glykolmonoacetat abtrennen. Das NMR-Spektrum der organischen Phase ist identisch mit einer authentischen Probe.

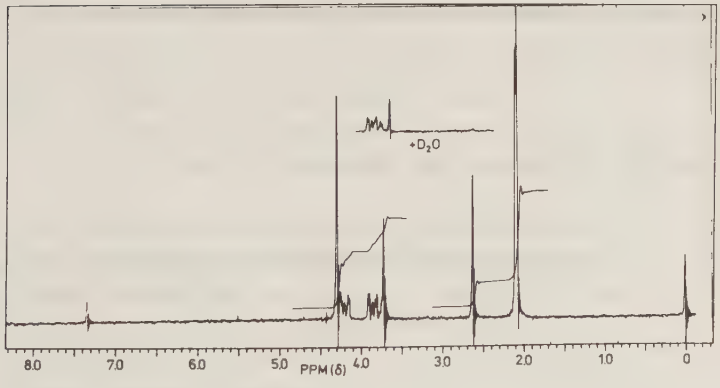


Abb. 27 NMR-Spektrum von "Glykolmonoacetat" in $CDCl_3/D_2O$

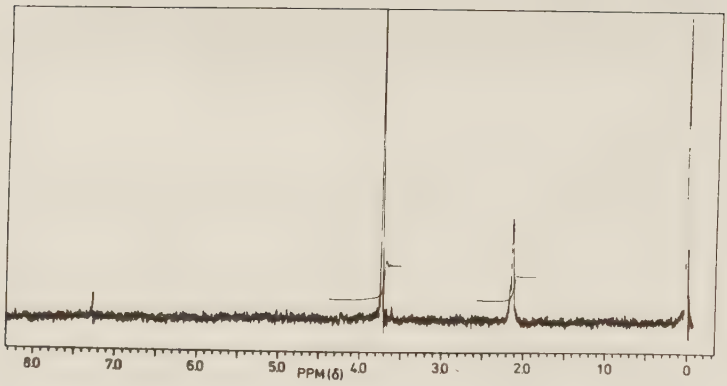


Abb. 28 NMR-Spektrum von Äthylenglykol in $CDCl_3$

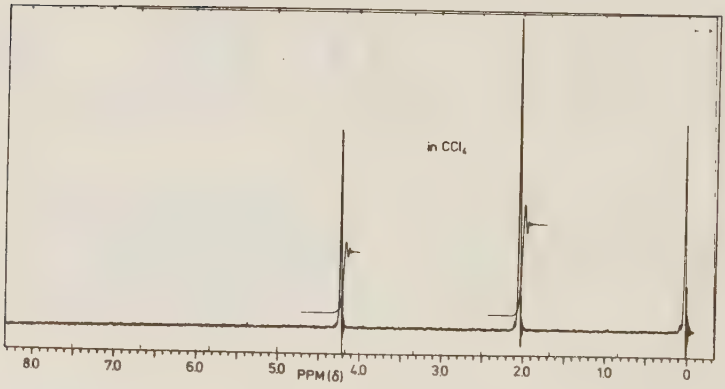


Abb. 29 NMR-Spektrum von Glykoldiacetat in CCl_4

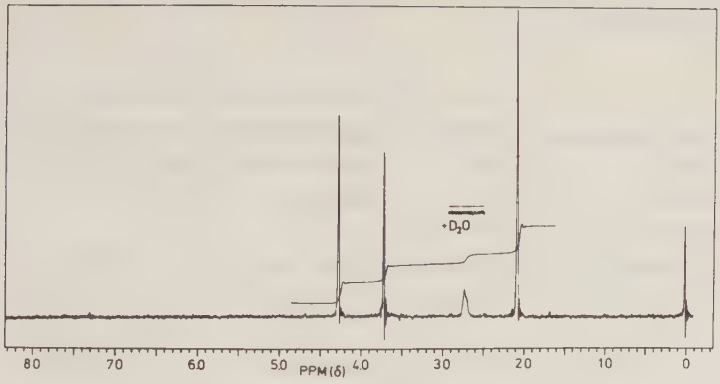


Abb. 30 NMR-Spektrum eines Gemisches aus Äthylenglykol und Glykoldiacetat in $CDCl_3/D_2O$

Das Gaschromatogramm des in Aceton p.A. oder Tetrachlorkohlenstoff p.A. gelösten "Glykolmonoacetats" zeigte jedoch nur zwei Peaks, nämlich von Glykolmono- und Glykoldiacetat. Ohne Lösungsmittel aufgenommen zeigte das Chromatogramm drei Peaks (Abb. 31), wobei der erste die gleiche Retentionszeit wie die vorher verwendeten Lösungsmittel hatte. Nach Zugabe von handelsüblichem Äthylenglykol und Glykoldiacetat vergrößerten sich der erste und der dritte Peak, außerdem war noch ein neuer Peak zu beobachten, der auf einer Verunreinigung des Äthylenglykols beruhte und nach Destillation nicht mehr auftrat.

Nach Kombination des Gaschromatographen mit einem Massenspektrometer erhielt ich drei Massenspektren, die als Spektren des Äthylenglykols, des Glykolmonoacetats und des Glykoldiacetats zu erkennen sind (Abb. 32).

Arbeitsbedingungen der gaschromatographischen Untersuchung von "Glykolmonoacetat":

Säule:	6 ft x 1/8 inch 10% UC-W 98, 80-100 mesh
Säulentemperatur:	70-130°C, Rate 4°C/Min.
Detektor:	200°C Einspritzblock: 190°C
Bereich:	10^2 Dämpfung: 16
Papiervorschub:	0,25 inch/Min.
Probenmenge:	0,02 µl der Substanzproben ohne Lösungsmittel

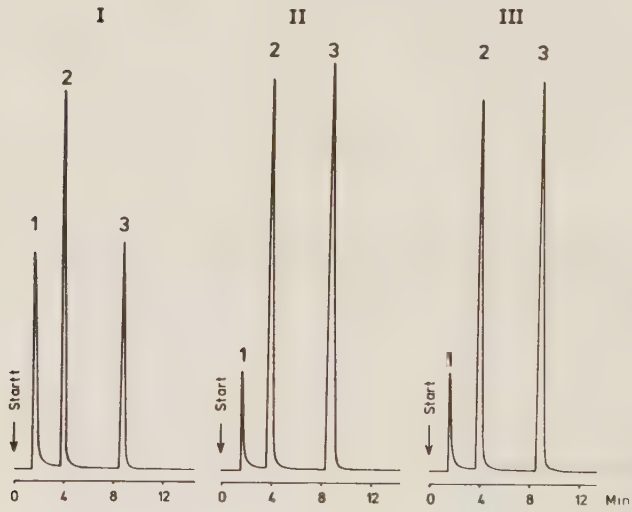


Abb. 31 Gaschromatogramme von drei verschiedenen "Glykolmonoacetaten"

1 = Äthylenglykol

2 = Glykolmonoacetat

3 = Glykoldiacetat

Arbeitsbedingungen der kombinierten Gaschromatographie-Massenspektrometrie:

Säule:	6 ft x 1/8 inch, UC-W 98, 80-100 mesh
Säulentemperatur:	70-130°C, Rate 4°C/Min.
Einspritzblock:	200°C
Trägergas:	Helium, 25 ml/Min.

Die Detektion der Gaschromatogramme erfolgte durch die Messung des Totalionenstroms des Massenspektrometers.

Papiervorschub: 3 cm/Min.

Die Registrierung der Massenspektren erfolgte durch Oscilloport (Siemens).

Papiervorschub:	1 m/Sek.
Vakuum:	5×10^{-6} Torr
Elektronenenergie:	70 eV
Probenmenge:	0,02 µl der Substanzproben ohne Lösungsmittel

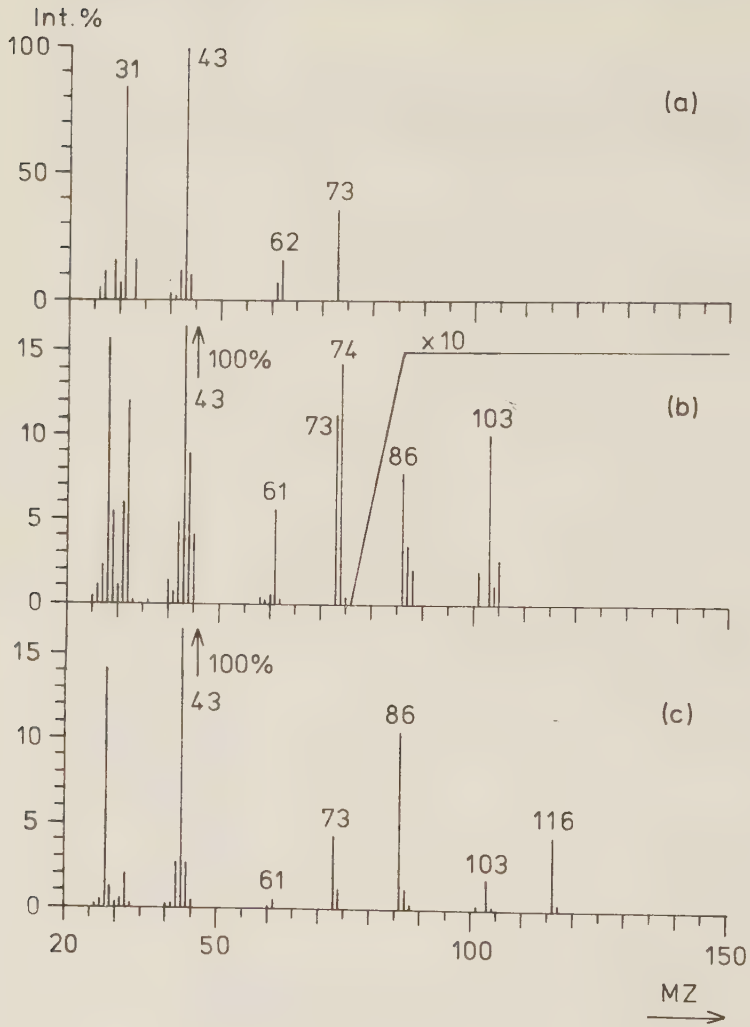


Abb. 32 Massenspektren von Äthylenglykol (a), Glykolmonoacetat (b) und Glykoldiacetat (c)

9.2. Analyse von Trimethylsilyläthern

Die Kombination der Gaschromatographie mit der Massenspektrometrie ist auch durchführbar bei silylierten Lösungsvermittlern. Das habe ich am Beispiel von Triäthylenglykol und 1,2,4-Butantriol erprobt. Diese Substanzen waren unter den angegebenen Bedingungen ihrer geringen Dampfdrucke wegen nicht gaschromatographisch nachweisbar.

Nach der Silylierung zeigten beide Substanzen Chromatogramme mit je zwei Peaks. Die Kombination mit einem Massenspektrometer ergab für Triäthylenglykol zwei Spektren, die zeigten, daß Triäthylenglykolmono- und bis-(trimethylsilyl)-äther vorlagen (Abb. 33 und 34); den Spektren der 1,2,4-Butantriol-Derivate nach, waren das zweifach und das dreifach silylierte Produkt entstanden (Abb. 35 und 36).

Der Abbau der Silyläther ist in Schema 3 und 4 skizziert. [66) 67) 68) 69)]

---

66) G. Petersson, Tetrahedron 25, 4437-4443 (1969)
67) G. Dube und H. Kriegsmann, Org. Mass. Spectrom. 1, 891-898 (1968)
68) J. Diekmann, J.B. Thomson und C. Djerassi, J. Org. Chem. 32, 3904-3919 (1967)
69) J. Diekmann, J.B. Thomson und C. Djerassi, J. Org. Chem. 33, 2271-2284 (1968)

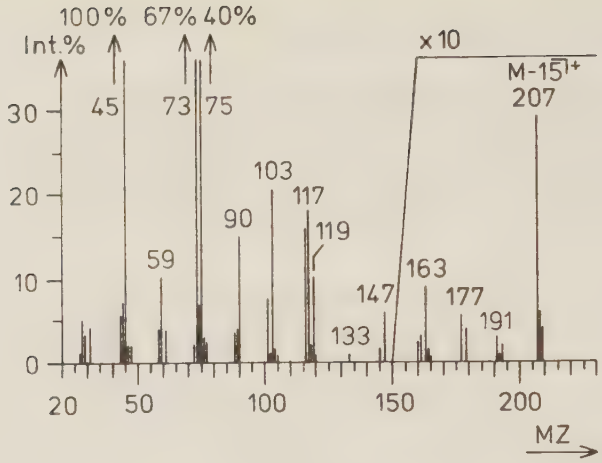


Abb. 33 Massenspektrum von Triäthylenglykol-(trimethylsilyl)-äther

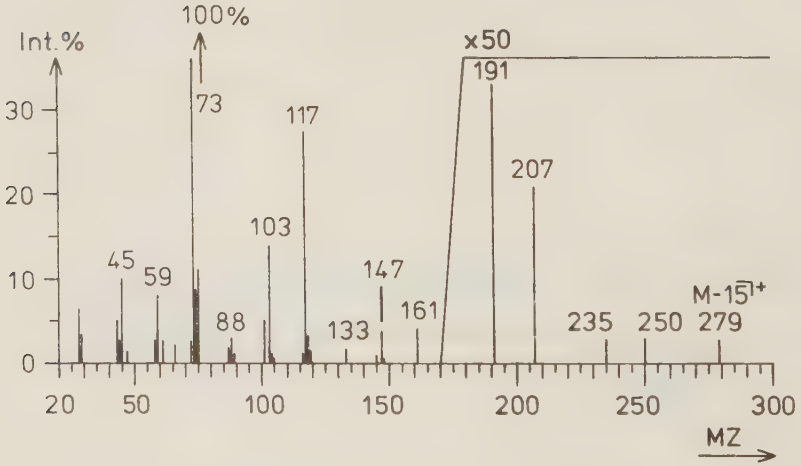
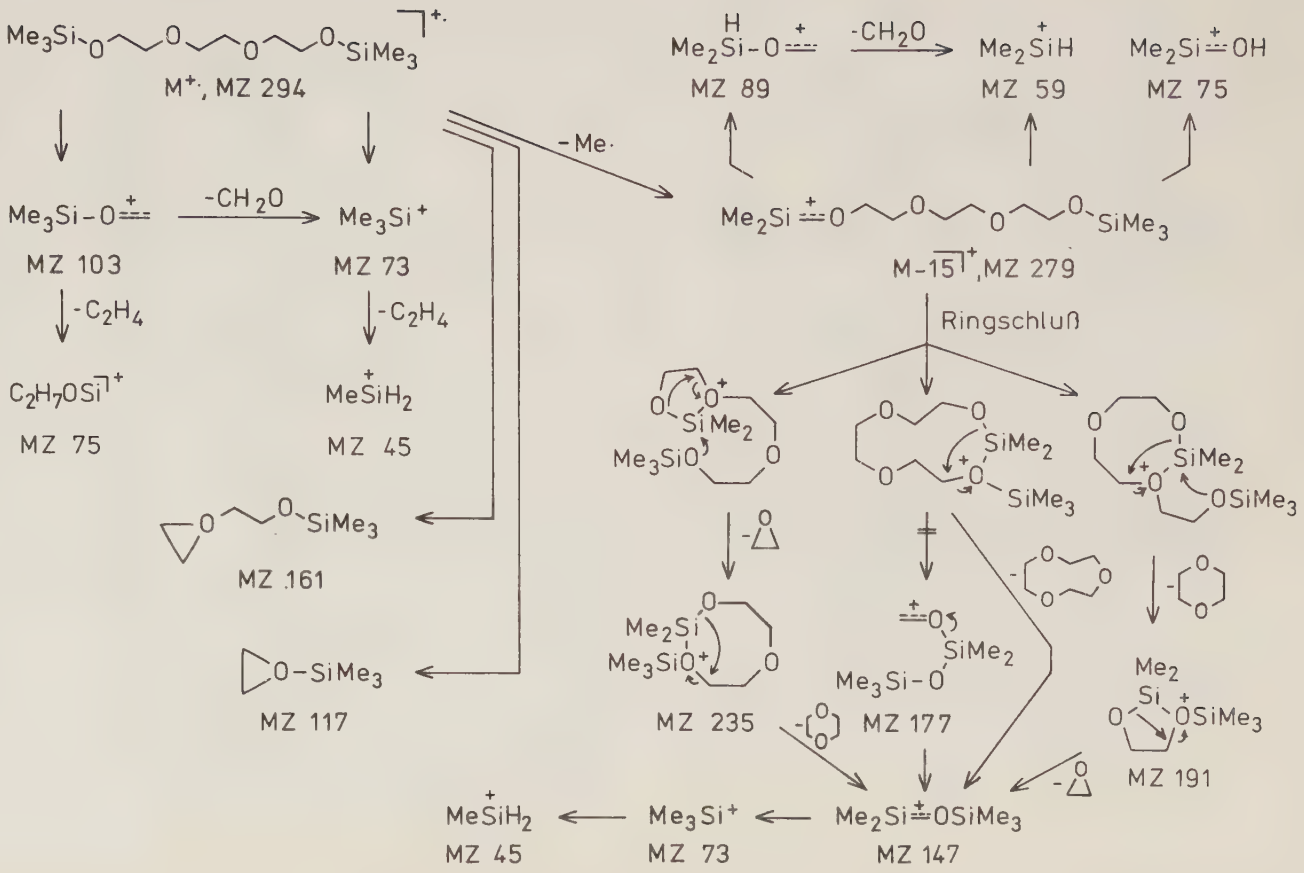


Abb. 34 Massenspektrum von Triäthylenglykol-bis-(trimethylsilyl)-äther



Schema 3 Abbau von Triäthylenglykol-bis-(trimethylsilyl)-äther

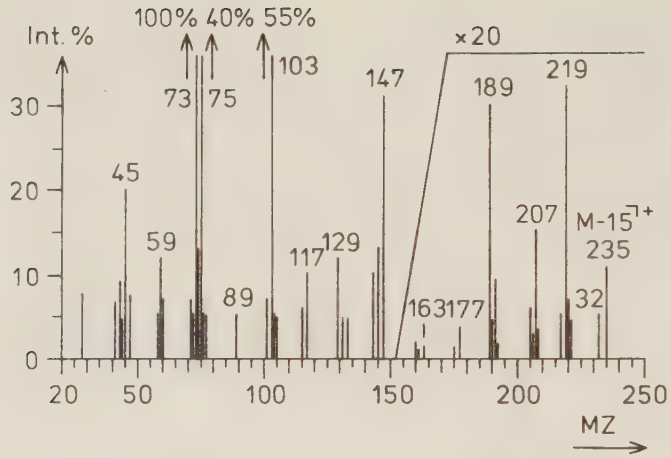


Abb. 35 Massenspektrum von 1,4-Bis-(trimethylsiloxy)-n-butan-2-ol

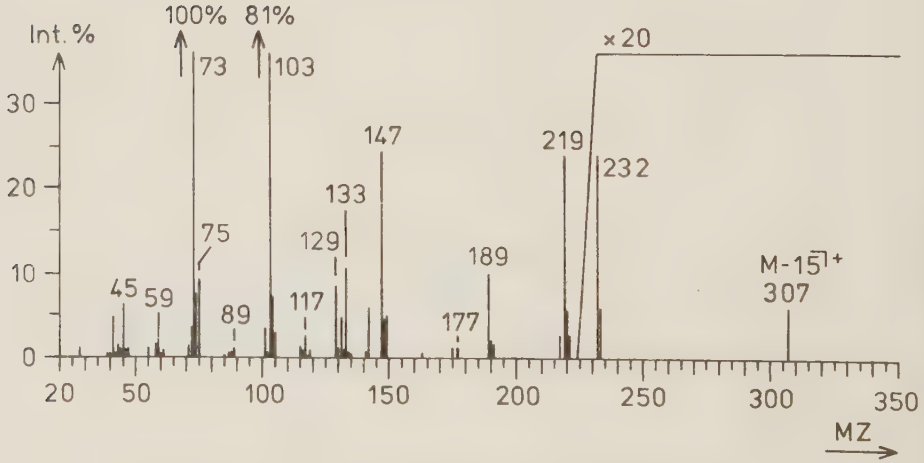
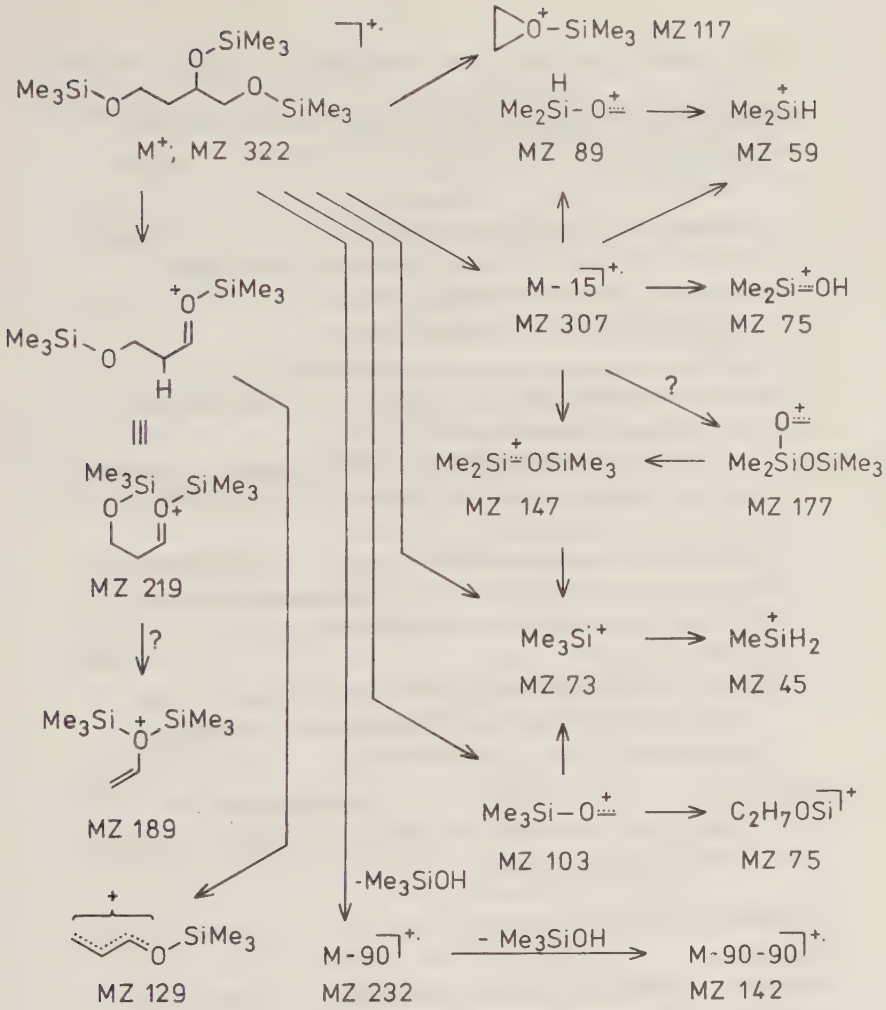


Abb. 36 Massenspektrum von 1,2,4-Tris-(trimethylsiloxy)-n-butan



Schema 4 Abbau von 1,2,4-Tris-(trimethylsiloxy)-n-butan

10. Trennung durch Ausschütteln bei verschiedenen pH-Werten

Es sollte untersucht werden, ob die ausgesuchten Substanzen nach einem modifizierten Stas-Otto-Trennungsgang in einzelne Fraktionen unterteilbar sind.

Ein optimales Ergebnis setzt voraus, daß

1. die gelösten Stoffe vollständig extrahiert werden können,
2. ein Stoff in nur einer Fraktion auftritt,
3. eine quantitative Auswertung möglich ist.

Diese Bedingungen waren nur teilweise realisierbar. Da viele der untersuchten Substanzen ähnliche Eigenschaften besitzen, ergaben sich häufig folgende Trennprobleme:

1. starke Emulsionsbildung, die die Extraktion erschwerte oder zum Teil verhinderte (z.B. bei Triacetin®, Tween 60®, Tween 80®, Cremophor EL®)
2. Bildung kolloidaler Lösungen, die ebenfalls eine Extraktion verhinderte (z.B. Methylcellulose, Carboxymethylcellulose)
3. Auftreten einer Substanz in mehreren Fraktionen (z.B. Glykolderivate)
4. Bildung azeotroper Gemische mit dem Extraktionsmittel. Dies verursachte einen hohen Substanzverlust beim Abdampfen des Lösungsmittels. (z.B. Glykolderivate)

Deshalb mußte bei einer großen Zahl der untersuchten Substanzen auf eine quantitative Bestimmung nach dem Ausschütteln bei verschiedenen pH-Werten verzichtet werden.

Reagenzien und Methode

Reagenzien:
Verdünnte Schwefelsäure, 20 % wässrige Lösung von Natriumkarbonat, 20 % wässrige Lösung von Weinsäure, 10 % wässrige Lösung von Natriumhydroxid, 25 % Ammoniaklösung, Äther p.A., Chloroform p.A., Isopropanol p.A., Natriumsulfat getrocknet, Universalindikatorpapier Merck.

Methode:

Schwefelsäure-Fraktion: 200 mg Substanz, in 10 ml Wasser gelöst, wurden in einem 50 ml Scheidetrichter (Teflonhahn) mit verdünnter Schwefelsäure auf pH 1 eingestellt;

S/Äther-Fraktion: es wurde viermal mit je 15 ml Äther ausgeschüttelt;

S/$CHCl_3$-Fraktion: nach der Extraktion wurde die wässrige Phase viermal mit je 15 ml Chloroform ausgeschüttelt;

Weinsäure-Fraktion: die extrahierte schwefelsaure Lösung wurde mit Sodalösung neutralisiert und mit Weinsäure auf pH 4 gebracht;

W/$CHCl_3$-Fraktion: es wurde viermal mit je 15 ml Chloroform ausgeschüttelt;

Natronlauge-Fraktion: nach der Extraktion wurde die weinsaure Lösung mit verdünnter NaOH auf pH 12 eingestellt;

NaOH/Äther-Fraktion: es wurde viermal mit je 15 ml Äther extrahiert;

Ammoniak-Fraktion: nach der Extraktion wurde die alkalische Lösung mit verdünnter H_2SO_4 neutralisiert und dann mit 25 % NH_3-Lösung versetzt;

NH_3/$CHCl_3$/Isopropanol-Fraktion: es wurde viermal mit je 15 ml eines Chloroform-Isopropanol-Gemischs (3:1) extrahiert;

wässriger Rückstand: die wässrige Phase wurde bei Vorliegen nichtflüchtiger Substanzen auf dem Wasserbad fast zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit Aceton extrahiert.
Bei Anwesenheit von 1,2,4-Butantriol wurde der Rückstand mit 50 ml Aceton am Rückflußkühler ausgekocht, abfiltriert und zweimal mit Aceton

nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft (bis zum Verschwinden des Acetongeruchs) und der Rückstand im Exsiccator getrocknet und gewogen.
In gleicher Weise wurde bei Vorliegen von Span 65® und Span 80® verfahren, jedoch mit Äther als Extraktionsmittel.
Tween 20® wurde aus dem zur Trockne eingedampften wässrigen Rückstand mit kaltem Petroläther extrahiert, da die Substanz in der Wärme schwer löslich ist.
Bei Vorliegen flüchtiger Stoffe wurde die wässrige Phase auf dem Wasserbad auf ein Drittel ihres Volumens eingeengt und dreimal mit je 10 ml Chloroform ausgeschüttelt.

Nach Zugabe des Extraktionsmittels wurde jeweils 90 Sekunden geschüttelt. Auftretende Emulsionen ließen sich meist durch Zusatz von 1-2 ml n-Butanol beseitigen.

Die organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und nach dem Filtrieren auf dem Wasserbad eingeengt.

Die Verteilung der Substanzen auf die einzelnen Fraktionen wurde soweit möglich nach gravimetrischem Verfahren ermittelt, bei flüchtigen Substanzen mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie.

Gravimetrische Bestimmung

Die mit Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen wurden in 100 ml Abdampfschalen auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde bei festen Substanzen (Acetamid, N-Äthylharnstoff, Ascorbinsäure, Benzoesäure, Harnstoff, Mannit, Nipagin M®, Nipasol M®, Polyvinylpyrrolidon, Span 65®, Sorbit) 30 Minuten im Trockenschrank

bei 105° C und anschließend 2 Stunden im Exsiccator bei Raumtemperatur getrocknet und dann genau gewogen.

Flüssige, schwerflüchtige Substanzen (1,2,4-Butantriol, 1,3-Butylenglykol, Däthylenglykol, Glycerin, Polyäthylenglykole 200, 300, 400 und 600, Propylenglykol, Span 80®, Triäthylenglykol, Tween 20®) wurden, um Substanzverluste zu vermeiden, nach Entfernung des Extraktionsmittels nicht im Trockenschrank, sondern 12 Stunden im Exsiccator getrocknet.

Chromatographisches Verfahren

Bei den Substanzen, die wegen ihrer Flüchtigkeit auch nach schonender Entfernung des Extraktionsmittels, z.B. Abdampfen bei Raumtemperatur im Rotationsverdampfer, nicht mehr nachweisbar waren, wurden die Fraktionen jeweils auf ein Drittel ihres Volumens eingeengt und die Substanzen dünnschichtchromatographisch nachgewiesen. Ein Substanzverlust ist jedoch auch bei dieser Methode unvermeidbar. Chromatographiert wurde auf DC-Fertigplatten F_{254} (Merck) mit Fließmittel F 3 (Äthanol - Chloroform (20 : 80), S. 83). Als Detektionsmittel wurden D 1 (Kaliumpermanganat - Schwefelsäure, S.86) sowie D 6 (Jod, S.87) verwendet. Durch Vergleich der Chromatogramme der verschiedenen Fraktionen ließ sich die Verteilung der Substanzen auf die Fraktionen abschätzen. Tabelle Nr. 23 zeigt die Verteilung der Substanzen auf die einzelnen Fraktionen.

x : dünnschichtchromatographisches Verfahren, keine exakte Mengenangabe möglich

Bei Zahlenangaben in den Fraktionen wurde das gravimetrische Verfahren durchgeführt.

Tabelle 23

Untersuchte Substanz (Einwaage 200 mg)	S/Äther-Fraktion	S/$CHCl_3$-Fraktion	W/$CHCl_3$-Fraktion	NaOH-Äther-Fraktion	NH_3-Äther/Isopropanol-Fraktion	wässr. Rückst. (WR)
Acetamid	-	-	-	-	-	x
Äthylenglykolmonoäthyläther	x	x	x	-	-	-
Äthylenglykolmonobutyläther	x	-	-	-	-	-
N-Äthylharnstoff	-	-	-	-	33 mg	160,0 mg
Ascorbinsäure	-	-	-	-	-	x
Benzoesäure	-	-	-	-	-	190,0 mg
Benzoesäureäthylester	x	-	-	-	-	-
Benzoesäurebenzylester	x	-	-	-	-	-
Benzylalkohol	x	-	-	-	-	-
1,2,4-Butantriol	-	-	-	-	17,7 mg	144,6 mg
1,3-Butylenglykol	x	x	x	x	x	x
Carboxymethylcellulose	nicht ausschüttelbar					

Untersuchte Substanz (Einwaage 200 mg)	S/Äther-Fraktion	S/$CHCl_3$-Fraktion	W/$CHCl_3$-Fraktion	NaOH-Äther-Fraktion	NH_3-Äther/Isopropanol-Fraktion	wässr. Rückst. (WR)
Cremophor EL®	x	-	-	-	-	-
N,N-Diäthylacetamid	x	x	-	-	-	-
Diäthylenglykol	-	-	-	-	x	x
Diäthylenglykoldimethyläther	x	-	-	-	-	-
Diäthylenglykolmonoäthyläther	x	x	x	-	-	-
N,N-Dimethylacetamid	x	x	-	-	-	-
N,N-Dimethylformamid	-	x	x	-	x	-
Erdnußöl	x	-	-	-	-	-
Glycerin	-	-	-	-	-	x
Glycofural	x	x	x	-	-	-
Glykoldiacetat	x	-	-	-	-	-

Untersuchte Substanz (Einwaage 200 mg)	S/Äther-Fraktion	S/$CHCl_3$-Fraktion	W/$CHCl_3$ Fraktion	NaOH-Äther-Fraktion	NH_3-Äther/Isopropanol-Fraktion	wässr. Rückst. (WR)
Glykoldiäthyläther	x	x	-	-	-	-
Glykolmonoacetat	x	x	x	-	-	-
Glykolmonopropyläther	x	-	-	-	-	-
Harnstoff	-	-	-	-	-	195,4 mg
D(-)-Mannit	-	-	-	-	-	x
N-Methylacetamid	-	x	x	-	x	-
N-Methyl-α-pyrrolidon	x	x	-	-	-	-
Methylcellulose	nicht ausschüttelbar					
Nipagin M®	193,0 mg	-	-	-	-	-
Nipasol M®	190,0 mg	-	-	-	-	-
Olivenöl	x	-	-	-	-	-

Untersuchte Substanz (Einwaage 200 mg)	S/Äther-Fraktion	S/$CHCl_3$-Fraktion	W/$CHCl_3$ Fraktion	NaOH-Äther Fraktion	NH_3-Äther/ Isopropanol-Fraktion	wässr. Rückst. (WR)
Polyäthylenglykol 200	-	114,3 mg	54,8 mg	-	17,2 mg	-
Polyäthylenglykol 300	-	58,9 mg	47,0 mg	-	53,9 mg	15,5 mg
Polyäthylenglykol 400	-	114,3 mg	54,8 mg	-	17,2 mg	-
Polyäthylenglykol 600	-	147,3 mg	29,4 mg	-	6,7 mg	-
Polyvinylpyrrolidon	-	-	-	-	x	x
Propylenglykol	-	-	-	-	x	x
Rizinusöl	x	-	-	-	-	-
Sesamöl	x	-	-	-	-	-
D(-)-Sorbit	-	-	-	-	-	x
Span 65®	187,4 mg	-	-	-	-	-
Span 80®	181,8 mg	-	-	-	-	-

Untersuchte Substanz (Einwaage 200 mg)	S/Äther Fraktion	S/$CHCl_3$-Fraktion	W/$CHCl_3$-Fraktion	NaOH-Äther-Fraktion	NH_3-Äther/Isopropanol Fraktion	wässr. Rückst. (WR)
Tetramethylharnstoff	x	x	-	-	-	-
Triacetin®	x	-	-	-	-	-
Triäthylenglykol	-	-	-	-	x	x
Tween 20®	177,6 mg	-	-	-	-	-
Tween 60®	nicht ausschüttelbar, zu starke Emulsionsbildung					
Tween 80®	nicht ausschüttelbar, zu starke Emulsionsbildung					

11. Beispiele

Zur Untersuchung lagen zwei Injektionslösungen folgender Zusammensetzung vor:

Lösung A:	Phenobarbital	2,00 g
	Benzylalkohol	0,20 g
	N-Methylacetamid	2,00 g
	Propylenglykol ad	10,00 ml
Lösung B:	Aminophenazon	0,44 g
	Barbital	0,20 g
	Tetramethylharnstoff	2,00 g
	Aqua dest. ad	10,00 ml

Bei beiden Lösungen gelang eine Auftrennung der Substanzen in einzelne Fraktionen durch Ausschütteln bei verschiedenen pH-Werten nach dem auf S.158 angegebenen Verfahren.

Der Nachweis der Substanzen wurde in den Fraktionen dünnschichtchromatographisch geführt.

Die Tabellen 24 und 25 zeigen das Ergebnis der Untersuchung.

Tabelle 24

Lösung A:

Sorbens: S 2
Fließmittel: F 9

Fraktion	Substanz	Detekt.: D 14	D 1	D 8	hRf-Werte
S/Äther	Phenobarbital	+ schwach	+ schwach	-	61
	Benzylalkohol	+	+	-	53
S/$CHCl_3$	N-Methylacetamid	-	-	+	27
W/$CHCl_3$	N-Methylacetamid	-	-	+	27
NH_3/Äther/ Isopropanol	N-Methylacetamid	-	-	+	27
	Propylenglykol	-	+	-	35
WR	Propylenglykol	-	+	-	35

Tabelle 25

Lösung B:

Sorbens: S 1
Fließmittel: F 9 / F 3

Fraktion	Substanz	Detekt.: D 14	D 1	F 9 hRf-Werte	F 3 hRf-Werte
S/Äther	Barbital	+ schwach	-	61	74
	Tetramethylharnstoff	-	+	38	62
S/$CHCl_3$	Tetramethylharnstoff	-	+	38	62
W/$CHCl_3$	Aminophenazon	+	+	40	61

12. Wasserdampfdestillation

Nun versuchte ich festzustellen, ob und unter welchen Bedingungen die zur Untersuchung ausgewählten Stoffe sich durch Wasserdampfdestillation aus einer wässrigen Lösung abtrennen lassen. Es wurde eine Mikroapparatur verwendet; der Wasserdampf wurde mit Hilfe eines Dampfgenerators (Büchi 1500) entwickelt.

Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, wurde folgendermaßen verfahren: jeweils 1,0 ml flüssige bzw. 1,0 g feste Substanz wurde in 5 ml Wasser gegeben und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Die ersten 10 ml Destillat wurden als Fraktion I aufgefangen, weitere 50 ml Destillat als Fraktion II. Um festzustellen, ob die jeweils untersuchte Substanz quantitativ überdestilliert war, wurde nach Destillation von abermals 50 ml eine Fraktion III untersucht. Substanzen, die in keiner der drei Fraktionen, sondern nur im Rückstand nachzuweisen waren, wurden als nicht wasserdampfflüchtig betrachtet.

Der Nachweis der Substanzen in den Fraktionen bzw. im Rückstand wurde dünnschichtchromatographisch geführt (Kieselgel F_{254} Merck Fertigplatten (S 1, S. 82) bzw. Kieselgel GF_{254} selbstgestrichene Platten (S 2, S.82), $KMnO_4/H_2SO_4$ (D 1, S.86) als Detektionsmittel und Äthanol-Chloroform (F 3 S. 83) als Fließmittel).

Tabelle Nr. 26 zeigt den Grad der Wasserdampfflüchtigkeit der untersuchten Substanzen.

x : Spur Substanz, mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie eben noch nachweisbar
\+ : mäßiger Anteil
⊕ : Hauptanteil

Tabelle 26

Untersuchte Substanz	I.Frakt.	II.Frakt.	III.Frakt.	Rückst.
Acetamid	x	x	x	⊕
Äthylenglykolmonoäthyläther	⊕	x	-	-
Äthylenglykolmonobutyläther	⊕	+	x	-
N-Äthylharnstoff	-	-	x	⊕
Ascorbinsäure	-	-	-	⊕
Benzoesäure	+	+	+	+
Benzoesäureäthylester	⊕	-	-	-
Benzoesäurebenzylester	-	+	+	+
Benzylalkohol	⊕	-	-	-
1,2,4-Butantriol	-	-	-	⊕
1,3-Butylenglykol	-	-	-	⊕
Carboxymethylcellulose	-	-	-	⊕
Cremophor EL®	-	-	-	⊕
N,N-Diäthylacetamid	x	x	x	⊕
Diäthylenglykol	-	-	-	⊕
Diäthylenglykoldimethyläther	⊕	+	x	-
Diäthylenglykolmonoäthyläther	+	+	+	⊕
N,N-Dimethylacetamid	x	x	x	⊕
N,N-Dimethylformamid	⊕	x	-	-
Erdnußöl	-	-	-	⊕
Glycerin	-	-	-	⊕
Glycofurol	-	-	-	⊕
Glykoldiacetat	⊕	-	-	-
Glykoldiäthyläther	⊕	-	-	-
Glykolmonoacetat	x	x	x	⊕
Glykolmonopropyläther	⊕	x	-	-
Harnstoff	-	-	-	⊕
D(-)-Mannit	-	-	-	⊕
N-Methylacetamid	x	x	x	⊕

Untersuchte Substanz	I.Frakt.	II.Frakt.	III.Frakt.	Rückst.
Methylcellulose	-	-	-	⊕
N-Methyl-α-pyrrolidon	x	x	x	⊕
Nipagin M®	x	x	x	⊕
Nipasol M®	x	x	x	⊕
Olivenöl	-	-	-	⊕
Polyäthylenglykol 200	-	-	-	⊕
Polyäthylenglykol 300	-	-	-	⊕
Polyäthylenglykol 400	-	-	-	⊕
Polyäthylenglykol 600	-	-	-	⊕
Polyvinylpyrrolidon	-	-	-	⊕
Propylenglykol	+	+	+	⊕
Rizinusöl	-	-	-	⊕
Sesamöl	-	-	-	⊕
D(-)-Sorbit	-	-	-	⊕
Span 65®	-	-	-	⊕
Span 80®	-	-	-	⊕
Tetramethylharnstoff	⊕	-	-	-
Triacetin®	-	-	-	⊕
Triäthylenglykol	-	-	-	⊕
Tween 20®	-	-	-	⊕
Tween 60®	-	-	-	⊕
Tween 80®	-	-	-	⊕

Die in Tabelle 26 aufgeführten Ergebnisse zeigen, daß mit Hilfe der Wasserdampfdestillation eine Reihe der ausgewählten Stoffe aus Injektionslösungen abtrennbar sind, insbesondere dann, wenn die Substanzen eine besonders hohe Wasserdampfflüchtigkeit besitzen (z.B. Äthylenglykolmonoäthyläther, Äthylenglykolmonobutyläther, Benzylalkohol, Diäthylenglykoldimethyläther, Glykoldiacetat, Glykoldiäthyläther, Glykolmonopropyläther) oder in besonders geringem Maße mit Wasserdampf überdestillieren (z.B. 1,2,4-Butantriol, 1,3-Butylenglykol, Cremophor EL®).

13. Photometrie

Glykolderivate und Alkohole lassen sich quantitativ photometrisch über ihre mit p-Phenylazobenzoylchlorid darstellbaren Azoverbindungen bestimmen. Äthylenglykolmonoäthyläther, Äthylenglykolmonobutyläther, Diäthylenglykolmonoäthyläther, Glykolmonopropyläther, Äthanol und Benzylalkohol wurden nach dem von Woolfolk, Beach und McPherson angegebenen Verfahren [70] zu orangerot gefärbten Azoverbindungen umgesetzt, deren UV-Spektren ein Maximum bei 325 nm haben.

Abb. 37 zeigt die Eichgeraden von vier Beispielen.
($d = 1$ cm; $\lambda_{max} = 325$ nm).

---

70) E.O. Woolfolk, F.-E. Beach und P. McPherson, J. Org. Chem. 20, 391-95 (1955)

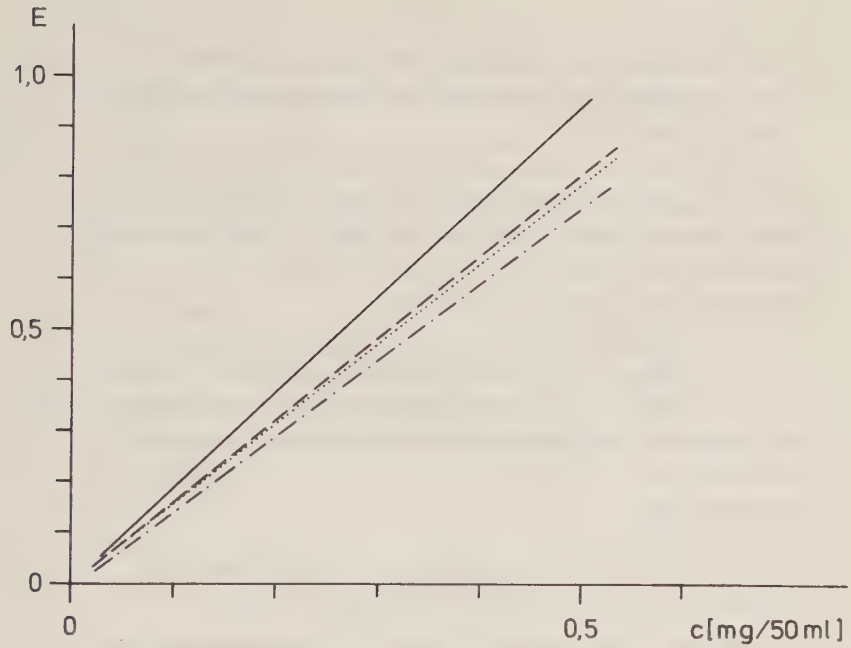
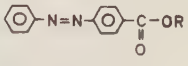


Abb. 37 Eichgeraden von p-Phenylazobenzoesäureestern 

——— R = $-C_2H_5$ (Tetrachlorkohlenstoff Uvasol)
- - - - - R = $-CH_2-C_6H_5$ (Cyclohexan Uvasol)
····· R = $-CH_2-CH_2-OC_2H_5$ (Tetrachlorkohlenstoff Uvasol)
-.-.-.-.- R = $-CH_2-CH_2-OC_3H_7$ (Tetrachlorkohlenstoff Uvasol)

14. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Verfahren zum Nachweis und zur Bestimmung häufig verwendeter Hilfsstoffe für Injektionslösungen berichtet.

Für alle aufgeführten Substanzen wurden kurze Monographien abgefaßt, die Angaben über Siedepunkte, Schmelzpunkte, Erstarrungspunkte, Brechungsindices, Abbildungen der NMR-, IR- und UV-Spektren, sowie kurze Informationen über die Verwendung und die übliche Konzentration der Hilfsstoffe enthalten.

Für alle aufgeführten Substanzen wurden dünnschichtchromatographische Trennungs- und Nachweismethoden ausgearbeitet. Es wurde gezeigt, daß sich die massenspektrometrische Identifizierung von Substanzgemischen nach dünnschichtchromatographischer sowie nach gaschromatographischer Auftrennung zur Analyse der untersuchten Substanzen eignet.

Eine Reihe von Glykolen und Glykolderivaten wurde in Form ihrer Silyläther gaschromatographisch analysiert.

Die Glyceride der untersuchten Öle wurden zu Fettsäuremethylestern umgesetzt und dann gaschromatographisch analysiert.

Die Wasserdampfflüchtigkeit der Substanzen wurde untersucht und in einer Tabelle aufgeführt. Weitere Tabellen zeigen, in wieweit sich die Substanzen durch Ausschütteln bei verschiedenen pH-Werten in einzelne Fraktionen auftrennen lassen.

Schließlich wurde eine Tabelle mit den wichtigsten IR-Absorptionen aufgestellt, die eine rasche Zuordnung der Substanzen erleichtern soll.

Die Brauchbarkeit der untersuchten Analysenmethoden wurde an Beispielen erprobt.

Fräulein Dagmar S o n n e danke ich für ihre einjährige Mitarbeit bei den Versuchen über die Reproduzierbarkeit von dünnschichtchromatographischen Ergebnissen.

Herrn Jürgen L i n d e m a n n danke ich für die Hilfe bei der Aufnahme von Massenspektren mit gekoppeltem Gaschromatographen.

L E B E N S L A U F

Geburtsdatum:	9. Juli 1941
Geburtsort:	Mönchen-Gladbach
Eltern:	Robert Weinig und Gertrud Weinig, geb. Buddenböhmer
Schulausbildung:	1948 bis 1952 Grundschule in Bohmte 1952 bis 1961 Ursula-Schule in Osnabrück (Neusprachliches Gymnasium)
Reifeprüfung:	17. Februar 1961 in Osnabrück
Pharmazeutisches Praktikum:	1961 bis 1963 Johannis-Apotheke in Osnabrück
Pharmazeutische Vorprüfung:	11. März 1963 in Osnabrück
Studium:	Wintersemester 1964/65 bis Sommersemester 1966 Universität Frankfurt/Main Sommersemester 1966 bis Sommersemester 1968 Freie Universität Berlin
Staatsexamen:	27. Juni 1968 in Berlin
Kandidatenzeit:	1968 bis 1969 Gertruden-Apotheke in Berlin
Approbation:	17. September 1969
Assistententätigkeit:	Seit 1. Dezember 1969 wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut der FU Berlin. Gleichzeitig Beginn der vorliegenden Dissertation unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden.

B. Ladewig - Dissertationsdruck - 1 Berlin 12 - Pestalozzistraße 106
Tel.: 3128885 - 3138198